

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

1959

THÈSE

N° 1001

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

DEIXONNE Abel

né le 27 Juin 1932 à COURBEVOIE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le:

1959

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HOMOGREFFES

Président : Mr Ch. DEBRAY, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

PAR

DEIXONNE Abel

né le 27 Juin 1932 à COURBEVOIE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le:

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HOMOGREFFES

Président : Mr Ch. DEBRAY, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales	MÉNÉGAUX (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	GENNES (L. de)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales	SOULIÉ (P.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (G.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale propédeutique	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	LACOMME (M.)
	N
Cliniques obstétricales	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
	AUBRY (M.)
	MARIE (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	BERNARD (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MICHAUX (L.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	LELONG (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	SÈNEQUE (J.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Clinique stomatologique (Pitié)	FEY (B.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DJOURNO (A.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	GIROUD (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	VERNE (J.)
Embryologie	DEPARIS (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Histologie	
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM. TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel).	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie.	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)	Parasitologie.	{ BRUMPT (L.C.), pp. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie.	{ NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)		{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Biochimie médicale.	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie médicale.	BOURLIÈRE (F.), m. conf.		
Carcinologie.	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Dermato-Syphiligraphie.	DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHEL (G.)
Embryologie.	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie.	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène.	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pathologie médicale.	{ AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROQUE (Ol.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PERUICHOLO (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale.	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail.	ALBAHARY (G.)		
Neuro-chirurgie.	DAVID (M.)		
Neurologie.	LHERMITTE (F.)		
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique			
Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pharmacologie	ROSSIER (A.)	Stomatologie	CERNÉA (P.)
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.		CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr.
	BOISSIER (J.)		GRELLET (M.)
Physiologie	LECHAT (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	PARROT (J.), pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)	Urologie	QUENU (L.)
	GOUGEROT (L.), m. conf.		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)	Clinique ophtalmologique .	RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)		DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	HAGORNEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)		BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique psychiatrique . .	
	DOMART (A.)		KUSS (R.)
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . . M. LENA (J.)

Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{lles} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES SOEURS

A MA FAMILLE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546327_0027

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de cette Thèse.

Au Docteur Charles CACHIN,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Chirurgien de l'Hôpital de Puteaux

Dont nous avons été l'interne et
qui a inspiré cette thèse.

Au Docteur Marcel GANDRILLE,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Chirurgien de l'Hôpital de Puteaux

Dont nous avons été l'interne

A Madame le Docteur KREIS DE MAYO

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital de Puteaux

Dont nous avons été l'interne

Au Docteur ROBIN

Au Docteur MARTIN

Avec qui nous avons eu le plaisir
de travailler.

Au Docteur P. MORIN,

Chef du Service de Maternité Gynécologie à
l'Hôpital Bretonneau

Au Docteur P.H. KLOTZ,

Au Professeur L. REY,

Docteur ès-Sciences

Au Médecin-Commandant G. PESSEREAU,

Chirurgien de l'Hôpital Percy

Au Médecin-Commandant VITTORI

Chirurgien de l'Hôpital Percy

Qui nous ont aidé et conseillé
dans notre travail.

A Monsieur Rudolph AGREE, -

Directeur du Centre culturel américain

Qui nous a aidé dans nos recherches
bibliographiques étrangères.

Au Docteur S.E. STURGIS

Dont la correspondance nous a été
précieuse.

Au Docteur Lucien BOISSIN,

Qui nous a fait l'honneur de nous
confier sa clientèle.

A mes collègues, Internes de l'Hôpital de Puteaux :

M. MOREAU	M. PERCHER
M. SANGARET	M. BÉGUÉ

A Mademoiselle Jacqueline DESFONTAINE, Sage-Femme

Au personnel des Services de Chirurgie et de Maternité
de l'Hôpital de Puteaux. En particulier :

Mlle FAVENEC,	Surveillante
Mme GRENETIER,	Surveillante

A mes Amis d'études,

- De l'Association Générale des Etudiants en Médecine de Paris,
- De l'Union Nationale des Etudiants de France
- De l'Institut d'Etudes Politiques

En particulier :

Mlle Colette DUBOIS
M. Claude DUPERIER

M. J.C. DELAPORTE	M. M. DELAFOURNIERE
M. P. PRADIER	M. P. Y. COSSE
M. R.P. BRETON	M. G. DANTON

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HOMOGREFFES

Par M. Abel DEIXONNE

P L A N

GENERALITES

LES HOMOGREFFES QUI PRENNENT SPONTANEMENT

- L'hôte est réceptif et en bonne santé.
- L'hôte est congénitalement incapable de refuser la greffe.
- L'hôte est accidentellement incapable de refuser la greffe.

ETUDE HISTO-CYTOLOGIQUE DU GREFFON ET DE L'HOTE - MECANISME DU REJET DES GREFFES

CHOIX ET TRAITEMENT DE L'HOTE

- Homogreffes entre individus ayant un degré proche de parenté génétique
- Influence de l'hôte
- Influence du sexe
- Induction de la tolérance chez le jeune et l'embryon
- Induction de la tolérance par l'irradiation X et les injections de moelle osseuse
- Autres moyens d'induction de la tolérance.

CHOIX ET TRAITEMENT DU GREFFON

- Greffons jeunes ou embryonnaires
- Isolement mécanique du greffon
- Traitement par le froid

OBSERVATIONS PERSONNELLES

- Homogreffe d'ovaire
- Homogreffe de peau

POSSIBILITES DE TRAVAUX ULTERIEURS

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES HOMOGREFFES

-----oOo-----

GENERALITES

Les recherches tendant à réussir des homogreffes de cellules, de tissus ou d'organes ont jusqu'à ces dernières années, été décevantes. Par de multiples procédés qui seront brièvement analysés, on a pu prolonger la survie des homogreffes et même des hétérogreffes, soit en agissant sur le greffon, soit en traitant l'hôte et nous possédons aujourd'hui quelques observations dont la réussite est indiscutable avec un recul suffisant, mais ces observations ne dépassent pas encore un cadre expérimental étroit. (1)

L'éventuelle possibilité de greffer des tissus d'un individu sur un autre laisse entrevoir une arme thérapeutique encore très théorique peut-être mais d'une richesse difficilement imaginable. Il suffit de penser au rein, à la peau, aux glandes endocrines dont la privation, congénitale ou accidentelle provoque à tout coup, sinon la mort, du moins des dommages irrémediables.

-
-) On appelle :
- | | |
|--------------------------|---|
| <u>Syngénésiogreffes</u> | : les greffes entre vrais jumeaux |
| <u>Isogreffes</u> | : les greffes entre individus de même espèce mais de lignée génétique pure et identique |
| <u>Homogreffes</u> | : Les greffes entre individus de même espèce mais de lignée génétique différente. |
| <u>Hétérogreffes</u> | : Les greffes entre individus d'espèces différentes. |
| <u>Autogreffes</u> | : Les greffes d'un individu sur lui-même |

Il est certes permis d'être sceptique, mais penchons-nous sur une variété simple d'homogreffe d'usage quotidien, celle du sang. Elle a posé des problèmes aujourd'hui résolus et l'on connaît les règles simples qui la régissent. Mais, au début, les chercheurs qui l'étudièrent éprouvèrent sans doute, les mêmes déceptions et connurent les mêmes espoirs que ceux qui, de nos jours, tentent de découvrir les moyens susceptibles, par exemple, de sauver à coup sûr un grand brûlé par une greffe de peau homologue.

Lorsqu'au Moyen-Age, tel guérisseur soignait un blessé exsangue par une injection de sang de chèvre à même la cavité abdominale, ses résultats étaient sans doute fort éloignés de ses espérances. Aujourd'hui, lorsqu'avec prudence, nous pratiquons une homogreffe, nous attendons l'échec dans la plupart des cas et notre tentative a un intérêt plus expérimental que curatif. Les causes d'échec sont nombreuses, difficiles à déceler, plus difficiles encore à traiter dans leurs effets et, pour une grande part, inconnues ; aussi, notre contribution sera-t-elle modeste, tant dans son contenu que dans ses conclusions.

Cette note pessimiste étant donnée, qu'il nous soit permis d'équilibrer la balance par une anecdote, certes, mais qui, dans l'esprit de son auteur, prend une signification d'optimisme conscient si l'on considère le sérieux de la référence.

En Mars 1957, les annales de l'Académie des Sciences de New-York consacrèrent un numéro entier de leurs publications aux seules homogreffes et le médecin américain Hilary KOPROWSKI introduisit cet ouvrage par une plaisante allusion aux aventures du célèbre baron de Münchhausen dont le cheval, malencontreusement coupé en deux au cours d'une bataille, fut soigné de la façon suivante : "...Avec des rameaux et de jeunes pousses de laurier ; ces rameaux prirent racine sur la moitié antérieure du cheval et, par la suite, le fameux baron

put mener à bien de nombreuses autres expéditions sur son cheval, qui non content de le transporter, lui fournissait aussi une ombre agréable...".

Le docteur KOPROWSKI propose cette fiction comme un parfait exemple d'hétérogreffe très poussée, tout au moins dans le domaine de l'hétérogénéité mais, commentant par la suite les résultats des travaux qu'il introduit, il laisse entendre que le temps n'est peut-être pas éloigné où l'homogreffe permettra des progrès thérapeutiques considérables. (Réf. 92)

°°°

Depuis plusieurs années, on utilise les homogreffes de peau pour traiter les blessures étendues et notamment les brûlures ; ces homogreffes sont d'ailleurs improprement dénommées puisqu'en réalité elles ne prennent pas définitivement. La qualification de "pansement biologique" qui leur est donnée en France est beaucoup plus proche de la réalité.

Quoiqu'il en soit, ces greffes ont des avantages qui, depuis longtemps, les ont fait rechercher dans le traitement des brûlures : arrêt de la déperdition des liquides, des protéines et des électrolytes, diminution de la douleur, nécessité moins fréquente de renouveler les pansements, barrière anti-infectieuse, stimulation de la cicatrisation, diminution de la tendance scléreuse cicatricielle.

Quelques cas d'homogreffes réelles sont rapportés, entre vrais jumeaux et chez de rares malades souffrant d'agammaglobulinémie. Mais, ces cas mis à part, et l'échec étant quasiment constant, les efforts se sont orientés vers le stockage des pansements biologiques : le matériel de choix au point de vue quantitatif étant la peau prélevée sur le cadavre, la question des banques de peau a été étudiée partout dans le monde. A tel point que, dans certains pays,

les gens sont vivement encouragés à léguer leur peau après leur mort (Réf. 1, 73, 105).

La méthode la plus simple pour conserver la peau est de la maintenir dans une solution saline isotonique en présence d'antibiotiques entre + 3 et + 5 centigrades ; le froid est en effet un facteur essentiel de conservation, c'est ainsi que, pour la peau de lapin, on peut citer les chiffres suivants en fonction de la température :

0 degré	:	5 semaines
13 °	:	3 semaines
22 °	:	11 jours
30 °	:	7 jours
37 °	:	3 à 5 jours

En moyenne, la peau humaine, maintenue entre + 3 et + 5 peut être conservée trois semaines.

Dans tous les cas, sérum et plasma à des pourcentages variables additionnés d'antibiotiques sont préférables au sang comme milieu de conservation. La solution d'Earle blanc, contenant pénicilline et streptomycine permet une très bonne conservation qui suffit aussi bien en clinique qu'au laboratoire.

La réfrigération à très basse température permet de conserver la peau ou tout autre tissu pendant des périodes beaucoup plus longues à condition de les inclure préalablement dans la glycérine. MEDAWAR a pu par cette méthode conserver de la peau de lapin pendant 500 jour à l'aide de neige carbonique (- 80 degrés). (Réf. 11)

Pour notre travail, nous insisterons particulièrement sur cette réfrigération des tissus à très basse température, car il semble qu'elle détruise électivement une certaine partie de leur spécificité, autrement dit de leur pouvoir antigénique sans toutefois modifier notablement leurs autres propriétés

vitales, ce qui présente un intérêt capital en matière d'homogreffes.

Voici donc résumé le traitement des greffons par le froid tel qu'il a été fait par le Professeur REY à l'Ecole Normale Supérieure pour nos échantillons d'ovaire et tel qu'il est pratiqué au Centre de Réanimation Transfusion de l'Armée pour sa banque de peau.

Dès leur prélèvement, les greffons sont plongés dans du liquide d'Earle blanc contenant pénicilline et streptomycine, le choix des antibiotiques est restreint, car l'expérience montre que très peu d'entre eux sont inoffensifs in vitro pour les tissus qui leur sont soumis.

Au bout de 15 minutes est pratiquée l'imprégnation, les transplants sont plongés pendant 45 minutes dans du liquide d'Earle glycérolé à 30%. Le temps d'imprégnation aussi bien que la concentration en glycérol indiqués ici se sont révélés les moins cytolytiques.

Le temps suivant est celui de la congélation brusque par l'azote liquide, soit à la température de - 196 degrés centigrades. Par la suite, les tissus ainsi préparés sont conservés dans des caisses isothermes à la température de - 80 degrés au moyen de neige carbonique, jusqu'au moment de leur utilisation dont le délai peut varier de quelques jours à quelques mois.

Une condition essentielle de réussite est une aseptie très rigoureuse car les bactéries ne sont en général pas modifiées par ce traitement.

Au moment de l'utilisation, les tissus conservés sont plongés brusquement dans du liquide d'Earle chauffé à 37 degrés au bain-marie ; ils sont prêts à l'emploi 15 minutes après. Ce délai est suffisant pour les débarrasser du glycérol ; d'autre part, un réchauffement brutal est nécessaire, l'expérience ayant montré l'action très nocive pour les cellules d'un réchauffement lent.

C'est ainsi que le Professeur REY a réalisé ses très belles expériences sur des coeurs d'embryons de poulets qui, soumis à cette méthode de réfrigération, ne présentaient aucun signe d'altération et battaient normalement après réchauffement. L'imprégnation au glycérol est un temps essentiel sans lequel il est impossible de faire supporter aux cellules un froid aussi intense sans lésions irréversibles.

Lorsqu'il s'agit de greffes d'organes, il est nécessaire de contrôler l'état des tissus pendant la conservation ; pour cela, on doit disposer d'un certain nombre de fragments qui seront sacrifiés dans les jours qui suivent la réfrigération afin de contrôler leur vitalité d'une part, leur asepticité d'autre part. Pratiquement, il faut un délai d'au moins une semaine entre le prélèvement et l'homogreffe pour avoir la certitude d'opérer dans les meilleures conditions.

Jusqu'ici les travaux les plus poussés intéressent la peau, ceci est facilement explicable : la brûlure est un accident de plus en plus grave et fréquent de nos jours. La peau est un tissu relativement très résistant, facile à prélever et à conserver ; enfin, l'habitude que nous avons des pansements biologiques de peau fait que l'organisation de sa récolte est déjà bien mise au point.

Cependant, les investigations sont également très intéressantes dans d'autres domaines et nous aurons l'occasion de parler assez longuement des greffes ovariennes homologues.

Nous nous proposons, dans ce qui va suivre, de rappeler les quelques cas où les greffes réussissent spontanément ou du moins survivent un temps appréciable. D'autres chapitres traiteront des techniques d'observation et des mécanismes régissant le rejet des greffes ; enfin, nous examinerons les moyens que nous possédons pour agir, soit sur l'hôte, soit sur le greffon, avant de présenter quelques observations personnelles.

LES HOMOGREFFES QUI PRENNENT SPONTANEMENT

Il en existe de très classiques, bien connues même du grand public, telles que les greffes de cornée, mais ces homogreffes appartiennent à des catégories très limitées qui posent le problème beaucoup plus qu'elles ne lui apportent un commencement de solution.

L'HOTE EST RECEPTIF ET EN BONNE SANTE

Deux cas sont à envisager qui représentent aussi des exceptions, l'une de cause anatomique, l'autre de cause génétique :

1°- La greffe a lieu dans un milieu avasculaire, protégé des leucocytes, elle peut dans ces conditions être définitive, c'est ce qui se produit au niveau de la chambre antérieure de l'oeil et de la cornée (Réf. 58). A un moindre degré, le cartilage présente les mêmes propriétés. C'est au niveau de la chambre antérieure de l'oeil que furent pratiquées avec succès les premières homogreffes et cette technique conserve un intérêt capital notamment pour l'étude des tissus tumoraux en cancérologie.

2°- L'hôte et le donneur appartiennent à un génotype rigoureusement identique. Expérimentalement, cette condition est réalisée par l'élevage au laboratoire de souris croisées en respectant une consanguinité rigoureuse pendant de nombreuses générations.

En clinique humaine, nous avons l'expérience des greffes entre jumeaux monozygotes (syngénésiogreffes). COX et FREDERICKS en rapportent deux belles observations (Réf. 3) et les cas de ce genre ne sont pas rares dans la littéra-

ture, à telle enseigne qu'inversement, certains auteurs vont jusqu'à proposer l'homogreffe de peau comme test d'identification des vrais jumeaux. (Ref. 4, 8, 9, 10, 35, 62).

Un auteur américain rapporte à ce propos l'anecdote suivante : dans une clinique d'une grande ville naissent deux jumeaux ; ces deux enfants sont élevés par leurs parents jusqu'à l'âge de 8 ans, rien n'était anormal sinon qu'il n'existait pas la moindre ressemblance entre les deux garçons.

Lors d'une fête des écoles, tous les enfants défilèrent dans la rue et les parents eurent la stupeur de voir passer deux fois de suite l'un de leurs jumeaux ; ils entreprirent des recherches et découvrirent une famille dont un enfant était né le même jour à la même clinique. D'après l'auteur, un simple coup d'oeil était suffisant pour acquérir la certitude qu'un échange accidentel devait avoir eu lieu à la maternité. Néanmoins, le juge appelé à statuer sur l'affaire exigea une preuve supplémentaire, c'est alors que furent pratiquées des homogreffes croisées de peau entre les jumeaux présumés ; ces greffes réussirent et le juge, après avis formel des experts, accepta cette preuve comme catégorique.

L'HOTE EST CONGENITALEMENT INCAPABLE DE REJETER LA GREFFE

Cette éventualité est réalisée dans une affection rare : l'agammaglobulinémie congénitale. Nous emprunterons une description résumée de cette maladie au Docteur C.M. LEVY (Réf. 52)

L'agammaglobulinémie congénitale est un syndrome isolé par BURTON en 1952. Elle est soupçonnée par la tendance anormalement récidivante d'épisodes infectieux chez les sujets qui en sont atteints et par la gravité de ces infections.

Par ailleurs, il est impossible d'immuniser ces malades, par exemple au

moyen du T.A.B. Enfin, n'ayant pas d'isohémagglutinines, ils peuvent recevoir en transfusion du sang de n'importe quel groupe sans la moindre réaction.

Le diagnostic de certitude de cette maladie est basé sur l'électrophorèse ou le dosage fractionné des globulines sériques

Chez ces malades, une homogreffe prend toujours et résiste pendant des délais très longs et, pour certains auteurs, sont parfois définitives ; l'hôte est en effet incapable de produire les anticorps qui, normalement, provoquent l'échec de la greffe.

Les observations de ce genre, sont, sinon fréquentes, du moins signalées par quelques auteurs. (Ref. 1, 2, 5, 6, 7).

L'HOTE EST ACCIDENTELLEMENT INCAPABLE DE REJETER LA GREFFE

Cette éventualité se rencontre chez de grands traumatisés, notamment les brûlés au-delà de 75% de la surface corporelle.

L'explication du phénomène est obscure, on peut se demander si l'homogreffe est acceptée parce qu'il existe un besoin vital de peau capable de supprimer par un mécanisme inconnu les réactions antigéniques normales ou parce qu'il se produit une déperdition très importante de protéines particulièrement au niveau des gammaglobulines.

Quoiqu'il en soit, nous présenterons à ce sujet une observation caractéristique.:

Il s'agit d'un malade âgé de 35 ans, admis à l'Hôpital de Deep River, aux Etats-Unis pour des brûlures atteignant 80% de sa surface corporelle.

Ce malade est sorti guéri après 18 mois de traitement.

L'auteur a utilisé 38 lambeaux de peau provenant de 19 donneurs, dont 10 étaient frères ou soeurs du patient. Par voie générale furent administrés : antibiotiques, testostérone, et cortisone pendant les 6 premiers mois.

Les différentes homogreffes ont été échelonnées pendant plusieurs mois, quelques-unes échouèrent rapidement, les autres se maintinrent dans des délais variant de 3 à 32 semaines. Au bout de 8 mois, toute la peau homogreffée était cependant remplacée par la peau régénérée de l'hôte. (Ref. XX - 41).

Sont également signalées des homogreffes positives chez de grands urémiques chroniques à la dernière extrémité mais, outre la rareté des cas, ce genre d'observation ne présente qu'un faible intérêt clinique. (Ref. 91).

ETUDES HISTO-CYTOLOGIQUES ET TECHNIQUES D'OBSERVATION

TAYLOR et LEHRFELD, un peu plus tard CONVERSE et RAPAPORT ont longuement étudié les phénomènes de vascularisation des homogreffons ; elle s'établit très vite, entre le troisième et le cinquième jour, les vaisseaux de l'hôte prolifèrent, envahissent le greffon et, vers les septième, huitième jour, tout un système de néo-vascularisation est en place. C'est alors que se produit une stase sanguine suivie d'une thrombose des capillaires. Nous aurons l'occasion d'examiner plus en détail le déroulement de ces phénomènes ; quoiqu'il en soit, cette limite de la première semaine marquerait pour ces auteurs le début de la réaction d'homogreffe. (Ref. 13, 14).

ANDRESSEN et collaborateurs ont effectué chez le lapin des homogreffes spécialement destinées à montrer les modifications vasculaires de l'hôte et du greffon. (Ref. 46).

Pour ce faire, les auteurs se sont adressés à des greffes musculaires implantées dans la profondeur. De cette manière, les greffes sont bien protégées et en particulier à l'abri des phénomènes inflammatoires pouvant fausser les résultats.

ANDRESSEN distingue trois types de réactions suivant leur degré d'intensité au point de vue histo-cytologique.

Type 1 :

- Vasodilatation des vaisseaux, oedème du greffon et du lit de la greffe
- Dégénérescence précoce des fibrocytes du greffon.
- Très nombreux lymphocytes envahissant les travées musculaires du greffon.
- Présence de grosses cellules myophages.
- Très nombreux caillots dans les vaisseaux et, autour des foyers micro-emboliques, des zones de nécrose et des plages hémorragiques.

Type 2.-

- La réaction est moins intense, tous les éléments précédents existent, mais à un degré moindre. La différence essentielle réside en un aspect de type inflammatoire prédominant au niveau des vaisseaux ; prolifération des endothéliums vasculaires, aspect subinflammatoire des territoires périvasculaires.

Type 3.-

- Ici, les phénomènes vasculaires du type 1 sont pratiquement absents. Il y a, comme dans le type 2, prolifération des endothéliums vasculaires, mais surtout une très importante, dense et compacte infiltration du greffon par des cellules inflammatoires ; ce type de réaction donne sur les microphotographies un aspect caractéristique : la condensation de ces cellules qui sont des lymphocytes autour du greffon fait apparaître aux faibles grossissements comme une bande opaque le délimitant.

D'après les auteurs, ces trois types de réactions caractérisent une résistance de plus en plus grande du receveur à des implants successifs provenant d'un même donneur (Ref. 25).

A propos de l'étude des mécanismes conduisant à l'échec des homogreffes, nous devons mentionner une technique remarquable qui consiste à isoler artificiellement les cellules ou tissus greffés de leur hôte par une membrane semi-perméable qui permet seulement les échanges métaboliques nécessaires à la survie des implants.

L'appareil se compose d'une membrane dont les pores, par leurs dimensions, s'opposent au passage des seules cellules et en particulier les lymphocytes.

Enfermées dans cette membrane, les cellules y survivent très bien ; c'est ainsi qu'ALGIRE et ses collaborateurs ont pu greffer entre autres, des fragments de thyroïde, des cellules de carcinome du sein. (Ref. 53, 54, 55, 56, 57) - (Fig. III).

La chambre est circulaire, elle comporte la membrane microfiltrante (A) une paroi extérieure de protection (B), à l'intérieur, les cellules étudiées (C). Les deux parois sont réunies par des anneaux de lucite (D) (matière plastique).

Les soudures sont réalisées au moyen d'une solution à 1% de lucite dans l'acétone, solution qui peut dissoudre également le composé cellulosique dont est faite la membrane, de telle sorte que la chambre est rigoureusement hermétique.

La stérilisation de l'appareil est obtenue par immersion dans l'alcool à 70% pendant 15 minutes.

Le dispositif présenté sur le schéma III est réalisé de manière à permettre une étude microscopique.

Il existe d'autres types de chambres microfiltrantes, nous décrirons l'un d'eux destiné à fixer des transplants n'importe où dans le corps.

Nous aurons d'ailleurs à donner des détails complémentaires sur cette

technique, quittes à nous répéter à propos de greffes d'ovaires. (Fig. IV et V)

°
° °

PREHN et ses collaborateurs, utilisant la technique des chambres micro-filtrantes ont soigneusement étudié les interactions entre hôtes et greffons en l'absence de réactions cellulaires. Nous citerons l'une de ces expériences tout au moins dans ses conclusions. (Ref. 58-59)

Les hôtes sont des souris hybrides (BALB/cAn X DBA/2/F1 à qui sont greffées des cellules leucémiques de la souche DBA/1210 (souche susceptible de contagiosité chez la souris) et de sarcôme de la souche DBA/49.

Les conclusions sont les suivantes :

- 1.- Les cellules greffées sont capables de survivre et de croître à l'intérieur des chambres chez les souris homologues, qu'elles soient immunisées ou non, contre les cellules étrangères.
- 2.- Inversement, les cellules greffées ne peuvent immuniser l'hôte et dans le cas des cellules leucémiques, celles-ci contaminent l'hôte très difficilement (sur 16 souris normalement tuées en 7 à 10 jours par les greffes libres de cellules leucémiques, 6 seulement développèrent une leucémie et ceci dans un délai très long, variant de 16 à 45 jours). Il faut dire que les membranes peuvent de temps en temps laisser passer quelques cellules, mais il s'agit alors d'incidents techniques dont on ne doit pas tenir compte.

°
° °

Au bout des études faites sur le mécanisme de la réaction d'homogreffe, la théorie la plus souvent admise est celle d'une réaction antigène-anticorps : l'homogreffe et, à plus forte raison, l'hétérogreffe provoquent la formation

d'anticorps spécifiques et ceux-ci détruisent les cellules du transplant, ce qui se manifeste par une nécrose progressive et finalement l'élimination de ce transplant.

Une confirmation partielle de cette théorie est faite par de nombreuses expériences successives d'un même donneur à un même receveur, les homogreffes sont de plus en plus vite éliminées (Ref. 85).

En faveur de la théorie antigénique militent aussi les expériences d'homogreffes chez les agammaglobulinémiques. Des recherches sont d'ailleurs en cours pour la mise en évidence de ces anticorps, mais nous n'avons pas encore de résultats sûrs. (ref. 12, 80, 84, 88, 89). Il semblerait que ce soient les lymphocytes qui transporteraient ces anticorps et les déposeraient au contact du greffon.

Finalement, la généralité des auteurs en vient à se poser deux questions principales :

- 1°) Quel est le mécanisme exact de la réaction d'homogreffe ?
- 2°) Existe-t-il une spécificité des tissus ? Cette spécificité est-elle une caractéristique susceptible de modification ou est-elle inaltérable, fixée de manière irrémédiable par les gènes et chromosomes dans le noyau de chaque cellule ?

La première question a, nous venons de le voir, reçu un petit début de réponse ; des informations complémentaires se feront jour au fur et à mesure des progrès de l'expérimentation ; toutefois, une réponse définitive, si tant est qu'elle existe, ne constitue pas un préalable indispensable à la continuation des recherches.

La deuxième question est plus angoissante. Si l'on démontre un jour

qu'il est impossible de modifier la spécificité des tissus, la solution s'en trouvera considérablement compliquée.

Deux faits d'observation nous autorisent cependant à penser que cette éventualité n'est pas inéluctable. Il existe deux cas où deux cellules étrangères peuvent coexister et même se compléter admirablement.

Il s'agit :

1°) Des cellules sanguines sous réserve de précautions simples.

2°) Du spermatozoïde et de l'ovule au moment de la fécondation (1).

Ces constatations, pour élémentaires qu'elles soient, jointes aux immenses progrès réalisés chaque jour en matière d'homogreffes, doivent conduire les chercheurs à persévérer.

°
° °

(1) Au sujet de l'union du spermatozoïde et de l'ovule et, sans vouloir insister sur ce sujet, il est intéressant de remarquer que, s'il s'agit d'une homogreffe réduite à 2 cellules dans des conditions exceptionnelles, le fait devient d'autant plus remarquable en ce qui concerne notre étude quand on sait qu'il existe de nombreux exemples d'hybrides, et dans ce cas, il faudrait même parler d'hétérogreffe à l'échelle cellulaire.

CHOIX ET TRAITEMENT DE L'HOTE

HOMOGREFFES ENTRE INDIVIDUS AYANT UN DEGRE DE PARENTE GENETIQUE PLUS OU MOINS PROCHE.-

C'est depuis quelques années seulement que le rejet des homogreffes a commencé à ne plus paraître inéluctable et, aussi bien au laboratoire qu'en clinique, on a d'abord cherché à les pratiquer chez des individus ayant une parenté génétique proche pour les raisons que nous avons examinées plus haut.

PEER (Ref. 15, 16) nous rapporte l'observation d'une homogreffe entre mère et enfant qui a pu survivre pendant 7 mois, des biopsies successives donnèrent des renseignements de grande valeur sur la vascularisation du greffon.

OWEN (Ref. 17) trouva chez l'animal des cas d'homogreffes définitives entre jumeaux hétérozygotes.

WOODRUFF (Réf. 20) injecta à 2 enfants nouveaux-nés des leucocytes de leurs pères respectifs, ces enfants reçurent à 6 mois une greffe de peau paternelle qui se maintint pendant très longtemps dans de très bonnes conditions.

PEER encore (Ref. 21) injecta à un petit garçon de 3 semaines 2 cc. de sang maternel par voie intramusculaire, à l'âge de 3 mois, il fut greffé et le fragment de peau transplanté vécut pendant 8 mois ; une biopsie pratiquée au 20ème jour montrait notamment qu'il n'existait pas à ce moment-là de frontière microscopiquement décelable entre le greffon et son hôte. Le même auteur s'est

même livré à des expériences sur une plus grande échelle ; il a pratiqué des homogreffes croisées entre parents et enfants par voie intramusculaire et en choisissant ses cas de manière à respecter les compatibilités sanguines. Dans tous les cas, il a obtenu des survies très longues de ses homogreffes, variant de 2 à 8 mois.

Notons que, dans le cas des très longues survies des homogreffes suivies d'un rejet très lent, le mécanisme macroscopique d'élimination est très modifié, le greffon se rétracte peu à peu, il devient fibreux et est éliminé sans nécrose apparente, sans laisser de plaie. Des biopsies successives montrent une concentration leucocytaire au voisinage et à l'intérieur du greffon, mais sa vascularisation et sa structure histologique restent très longtemps normales.

°
° °

INFLUENCE DE L'HÔTE SUR LA GREFFE HOMOPLASTIQUE DE PEAU CHEZ DES ANIMAUX DE MÊME LIGNÉE GÉNÉTIQUE.-

Nous rapporterons ici quelques expériences mettant encore en valeur l'importance des facteurs immuno-génétiques qui président aux réactions d'homogreffe. Chacune des observations tendant, d'une part à éliminer ou à supprimer ses réactions, d'autre part à en éclaircir les mécanismes intimes.

Dans cette seconde voie, la méthode des greffes croisées entre animaux de lignée génétique pure et leurs hybrides offre un très vaste champ d'expérimentations (Ref. 22, 23).

Voici une expérience de LIEBELT qui prouve que l'hôte aussi bien que le greffon, ont spontanément des propriétés immuables conditionnant une fois pour toutes la prise ou l'échec du transplant.

Deux groupes de souris appartenant à des lignées différentes génétiquement pures (DBA et Strong A) sont croisées. L'on pratique entre parents et hybrides des homogreffes et des isogreffes conformément au schéma I. Seules, les isogreffes, dans le sens parents-hybrides, se sont montrées viables, comme on pouvait le prévoir.

Dans une seconde série d'expériences, avec les mêmes souches, l'on procède de la façon suivante : l'hybride F1 reçoit une isogreffe DBA ou Strong A qui prend ; dans un délai de 25 à 332 jours, il reçoit une seconde isogreffe de l'autre partenaire concentriquement à la première. Les deux greffons continuent à bien se comporter sur l'hôte hybride malgré leur étroit voisinage. Par la suite, au bout d'un délai jugé suffisant par les auteurs, le greffon DBA est détaché de l'hybride et réimplanté sur Strong A ; l'on procède de même pour le greffon Strong A qui est fixé sur DBA (Schéma II).

L'on constate alors que la réaction d'homogreffe se produit quand même, les greffons sont rejetés, ce qui prouve qu'ils n'ont rien perdu de leur pouvoir antigénique resté invariable malgré un long séjour chez un hybride réceptif vis-à-vis des deux souches utilisées.

Pour résumer cet aperçu très rapide sur les conditions génétiques qui règlent l'échec ou la réussite des homogreffes en l'absence de toute préparation de l'hôte ou du greffon, nous emprunterons à EICHWALD et ses collaborateurs un schéma qui n'est valable, répétons-le, que pour des animaux rigoureusement sélectionnés, de souche génétiquement pure :

- Les greffes entre individus d'un même génotype prennent.
- Les greffes entre individus de génotypes différents échouent.
- Les hybrides de deux génotypes différents peuvent recevoir des greffes de l'un ou de l'autre des parents mais les parents refusent les greffes.

tes de leurs hybrides.

PREHN et MAIN se sont livrés à des expériences analogues dont nous citerons seulement les conclusions, d'ailleurs très voisines de celles énoncées précédemment, tout en les complétant (Réf. 24). :

"Les lois génétiques de base quant à la transplantation des tissus peuvent être brièvement résumées comme suit : les influences déterminant la prise ou l'échec des homogreffes dépendent de certaines règles dominantes nommées "gènes d'histocompatibilité"."

Le succès des greffes est assuré si le receveur possède au moins toutes les gènes d'histocompatibilité du donneur.

En accord avec ces lois, les greffes de parents à hybride F1 réussissent mais l'inverse est impossible (Ref. 59).

L'on ne peut s'empêcher, en lisant ces règles, d'évoquer l'existence de groupes de tissus analogues aux groupes sanguins ; mais, si l'on tient compte de l'hétérogénéité de filiation des animaux courants de laboratoire et celle encore plus grande de l'homme, l'on peut concevoir qu'il existe un nombre quasiment infini de groupes tissulaires qu'il n'est pas actuellement possible d'identifier (Ref. 36, 75).

INFLUENCE DU SEXE SUR LES GREFFES ISOLOGUES DE PEAU

Ayant parlé des facteurs génétiques qui régissent les réactions d'homogreffe, nous ne pouvons pas négliger un aspect particulier de ces réactions, lié au sexe des animaux utilisés (Ref. 10", 104, 108).

PREHN et ses collaborateurs ont orienté un certain nombre de leurs recherches dans ce sens et ont montré que chez certaines espèces de souris, il

est possible de greffer avec succès de la peau dans le sens femelle-mâle, alors que la réciproque n'est pas vraie ; il s'agit bien entendu toujours de souris appartenant à un même génotype très pur (Isogreffes).

N'ayant vérifié cette expérience que dans un certain nombre de cas, les auteurs ont conclu qu'il s'agissait d'un caractère récessif lié au sexe, localisé sur le chromosome Y (Ref. 24, 25).

Ces constatations ne nous entraînent pas, en ce qui concerne notre travail, à des conclusions particulières. Cependant, elles prouvent encore, s'il en était besoin, la complexité des facteurs génétiques qui interviennent dans ce genre de recherches.

°
° °

INDUCTION DE LA TOLERANCE AUX HOMOGREFFES CHEZ L'EMBRYON OU L'INDIVIDU TRES JEUNE

Nous avons déjà parlé plus haut de cette variété d'expériences, mais les résultats en sont suffisamment intéressants pour mériter un examen supplémentaire.

Il semble qu'à la naissance et, à fortiori pendant la vie embryonnaire, l'organisme ne soit pas en mesure de lutter très efficacement contre des agressions antigéniques, soit qu'il dépende encore de sa mère, soit que le plein développement de ses capacités de résistance ne survienne que plus tardivement. En tous cas, il est certain que chez les très jeunes individus, les barrières immunologiques sont plus fragiles que chez l'adulte et de nombreux auteurs ont expérimenté à partir de ces données.

Rappelons avant de rapporter quelques publications que chez le nouveau-né le taux des gamma-globulines baisse considérablement de la naissance jusque vers 7-8 mois pour remonter ensuite progressivement (Ref. 52).

CANNON et ses collaborateurs ont pratiqué au moyen d'une technique habile des échanges de sang entre des embryons de poulets à des stades d'incubation variables et des poussins dont l'âge variait de 1 à 3 jours.

La tolérance étant ainsi induite, ces auteurs ont, par la suite, réalisé des homogreffes permanentes, la période optimum d'induction se situant entre le 11ème et le 18ème jour (Ref. 60, 61).

BILLINGHAM, BRENT et MEDAWAR (Ref. 18) ont, au cours d'une belle expérience, injecté à des souris gravides, des cellules spléniques appartenant à de futurs donneurs de peau, les petites souris sont nées et ont parfaitement toléré les greffes de peau auxquelles elles avaient été préparées.

WOODRUFF et SIMPSON (Ref. 19) ont répété l'expérience chez de jeunes rats mais par injection directe, juste après leur naissance. Là encore, l'expérience a été concluante.

Nous pouvons encore citer rapidement de nombreuses expériences au cours desquelles les auteurs perfectionnent cette technique d'induction. Certains obtiennent des résultats encore meilleurs en injectant à l'embryon de l'ACTH en plus des cellules du futur donneur. D'autres ont recherché statistiquement le moment le plus favorable à l'expérience selon l'âge du sujet. D'autres enfin ont fait des études comparatives entre diverses espèces animales. Notons à propos de cette dernière indication que la période d'induction optimum est très variable suivant les espèces puisque selon les auteurs, elle s'étend de plusieurs jours avant la naissance à 1 ou 2 semaines après (Ref. 87).

INDUCTION DE LA TOLERANCE AUX HOMOGREFFES PAR DES MOYENS PHYSIQUES, MECANIKES
OU CHIMIQUES.-

Il est possible de prolonger considérablement la survie des homogreffes en traitant l'hôte par des moyens physiques, mécaniques ou chimiques très variés. Ces méthodes permettent une survie suffisante pour qu'au maximum, certains auteurs puissent considérer leurs homogreffes comme définitives.

Nous insisterons particulièrement sur l'irradiation du receveur par de fortes doses de rayons X suivie de l'injection de cellules appartenant au futur donneur (Ref. 27, 28, 29, 32, 33, 38, 39).

Nous nous bornons simplement à citer par ailleurs un certain nombre de références tendant au même résultat avec :

- Les hormones hypophysaires (Ref. 81, 99, 110).
- Les hormones surrénaliennes et leurs dérivés (Ref. 65, 67, 68, 72, 76, 78, 82, 83, 96, 102).
- Les hormones sexuelles et le placenta (Ref. 70, 90, 109).
- Les moutardes azotées (Ref. 45, 65).
- La splénectomie de l'hôte ou sa préparation au moyen de cellules de rate appartenant au donneur (Ref. 65, 69, 79).
- Les anticoagulants (Ref. 66, 98).
- D'autres méthodes (Ref. 71, 97, 106).

Nous aurons l'occasion d'en reparler au sujet de travaux américains et surtout à propos des brillantes réalisations du Commandant PESSEREAU, à l'Hôpital Percy.

Citons pour commencer un important travail de MAIN et PREHN concernant l'irradiation X des hôtes suivie de l'injection de moelle du donneur (Ref. 26,30).

Les auteurs, avant de décrire leurs expériences, fixent comme suit les conditions d'observation :

- Les doses de rayons X varient suivant les expériences
- La moelle osseuse est injectée par voie intraveineuse
- La moelle provient de l'humérus et du fémur d'un même donneur
- Les greffes de peau sont pratiquées 30 jours après l'irradiation
- Une greffe est considérée comme prise quand elle a conservé au moins la moitié de sa taille initiale, quand son aspect n'est pas inflammatoire, quand son état général est bon (couleur, poil).
- Les souris utilisées sont de souche pure appartenant à des géno-types bien déterminés.

Expérience de base

- 48 souris DBA/2 reçoivent 750 r. de radiations X (dose largement mortelle).
- 24 d'entre elles reçoivent de la moelle osseuse d'origine BALB/C
- Les 24 autres reçoivent de la moelle DBA/2
- Toutes les souris sont greffées avec de la peau BALB/C.

Sur 15 survivants de la première série ayant reçu de la moelle BALB/C, 14 greffes réussirent ; par contre, toutes échouèrent dans la 2ème série.

Cette expérience montre que seule peut prendre une greffe de peau homologue de la moelle injectée.

Expérience N° 2 :

Un lot de souris DBA/2 reçoit 750 r. et une injection de moelle BALB/C.

Ces souris sont greffées au moyen de peau BALB/C avec succès comme dans l'expérience précédente.

3 mois plus tard , les greffons sont excisés et remplacés par de la peau DBA/2. Toutes les greffes réussirent.

2 mois plus tard, ces nouvelles greffes sont enlevées et remplacées par de la peau BALB/C ; ces greffes sont bien supportées comme les premières.

Ces résultats, après 9 mois d'expérimentation semblent montrer qu'après traitement, les souris ont acquis un pouvoir d'acceptation définitif vis-à-vis des donneurs isologues ou homologues.

Expérience N° 3 :

Ici, les doses de rayons X étant de 800 r., il s'agit de chercher un rapport possible entre la qualité de moelle injectée et le pourcentage de succès des homogreffes. Pour cela, des souris DBA/2 sont traitées par un mélange variable de moelle DBA/2 et BALB/C et les auteurs constatent qu'il existe un seuil au-dessous duquel les greffes ne prennent pas, qu'à partir de ce seuil et en augmentant les quantités de moelle BALB/C, les greffes de peau BALB/C sont dans un état incertain, plus ou moins inflammatoire et qu'enfin, à partir d'un certain pourcentage de moelle BALB/C, l'état des greffons est favorable dans tous les cas.

Le pourcentage de survie des greffes est donc directement proportionnel aux quantités de moelle homologue injectée.

Expérience N° 4 :

Les auteurs reprennent ici l'expérience de base en remplaçant la moelle osseuse par des suspensions de cellules spléniques. Cette expérience montre que la rate a le même pouvoir d'induction que la moelle osseuse.

Expérience N° 5 :

Au cours de cette observation sont étudiées les différentes voies d'administration de la moelle osseuse. L'expérience montre que la voie intra-veineuse est de loin supérieure aux voies sous-cutanées, intra-musculaires et intra-péritonéales.

Expérience N° 6 :

48 souris sont irradiées, 24 d'entre elles reçoivent immédiatement une homogreffe de peau, les 24 autres reçoivent de la moelle osseuse. 1 mois après les survivantes des deux séries reçoivent une greffe homologue, la première série rejette les greffes tandis que la seconde les accepte dans la grande majorité des cas.

Cette expérience montre qu'une première greffe de peau n'a pas un pouvoir d'induction comme la moelle ou la rate. Bien au contraire, dans le cas précis, les greffes de seconde intention sont rejetées plus rapidement que les greffes primitives.

Expérience N° 7 :

Le but de cette dernière expérience est de savoir la réaction des hôtes à des greffons qui ont été fixés dans un premier temps sur un récepteur homologue ou isologue pendant une durée d'au moins 5 mois.

L'on s'adresse à des souris DBA/2 qui transportent des greffons BALB/C en bon état.

Ces greffons sont donc excisés et de nouveau greffés à des souris DBA/2 et BALB/C.

Chez les souris BALB/C le pourcentage de réussite est seulement de 64% et les auteurs émettent à ce sujet trois hypothèses :

- Le pouvoir antigénique du greffon a peut-être changé du fait de son séjour prolongé chez le premier hôte DBA/2. (Notons que cette hypothèse est en contradiction formelle avec les conclusions d'autres auteurs, mais nous devons nous attendre à beaucoup de constatations de ce genre dans un domaine de recherches aussi nouveau).
- La greffe a peut-être été envahie par un stroma quantitativement important appartenant au premier hôte et capable de provoquer une banale réaction d'homogreffe.

La greffe peut avoir perdu son potentiel de régénération pendant son séjour chez le premier hôte.

Chez les souris DBA/2, aucune greffe n'a pris, cependant quelques-unes ont survécu-longtemps, et dans ce cas, plusieurs hypothèses sont encore possibles.

- Du tissu DBA/2 a pu être transplanté en même temps que le greffon initial.
- Le greffon s'est peut-être à la longue adapté à son premier hôte DBA/2, cette possibilité d'adaptation étant d'ailleurs signalée par d'autres auteurs.

Ces belles expériences nous montrent qu'il est possible de réduire considérablement les réactions antigéniques présidant aux échecs des homogreffes, mais, outre que, nous l'avons dit, l'irradiation X à des doses très largement mortelles n'est pas applicable chez l'homme, il faut savoir qu'à long terme, les cellules de moelle osseuse injectées à des animaux irradiés ne sont pas stables, Nous citerons à ce propos les observations de ZAALBERG et VAN BEKKUM (Ref. 37).

Ces auteurs ont étudié l'évolution des cellules étrangères chez l'hôte irradié par des méthodes d'identification immunologique.

Pendant les deux premiers mois qui suivent l'irradiation et l'injection de moelle, il semble que se produise un temps de latence, l'examen de la moelle osseuse ou des ganglions du récepteur montre un aspect très atrophique et pauvre en cellules.

A partir du troisième mois, au contraire, se produit une prolifération abondante des cellules étrangères qui remplacent complètement les cellules originales ; peu à peu, pourtant, les cellules étrangères sont lentement remplacées, ce phénomène est très lent et se poursuit pendant des mois, sinon des années, jusqu'à disparition complète des cellules injectées. Les auteurs ne précisent pas si, à ce moment-là, les homogreffes sont encore possibles, mais le peu que nous en savons nous autorise à prévoir un échec très probable.

Nous citerons encore quelques expériences complémentaires, les premières étant des mêmes auteurs que ci-dessus :

Ces expériences s'adressent encore à des souris de gène-type pur : BALB/canN et DBA/2JN ainsi que leurs hybrides F1 (Ref. 30).

Trois séries d'essais sont mis au point, les greffons qui mesurent 5cm sur 3cm sont prélevés sur le dos des donneurs et greffés en position orthotopique.

- 1.- Groupe de souris DBA/2JN recevant 350 r., greffées au 30ème jour sans injection de moelle.
- 2.- Groupe de souris DBA/2JN recevant 750 à 800 r. et de la moelle DBA/2JN puis de la peau BALB/CanN. (autrement dit moelle isologue et peau homologue).

3.- Groupe de souris recevant 750 à 800 r. de la moelle osseuse de l'hybride F1 et de la peau BALB/cAnN.

Les résultats sont les suivants et sont conformes à ce que l'on pouvait prévoir :

- 1.- Echec constant des greffes
- 2.- Echec quasiment constant des greffes (1 à 7% de succès)
- 3.- Réussite quasiment totale.

Dans une autre publication, TRENTIN et ses collaborateurs (Ref. 31) montrent que les résultats sont d'autant meilleurs que le donneur de moelle et de peau est plus proche génétiquement de l'hôte et ceci quelle que soit l'intensité de l'irradiation.

Quand il s'agit en particulier de greffes seulement homologues, il faut administrer des doses léthales de rayons X pour obtenir de bons résultats.

L'auteur fait par ailleurs une remarque intéressante : si la dose de rayons X est subléthale, il arrive que l'injection de moelle, loin d'améliorer l'état des animaux accélère au contraire leur perte. Ceci s'explique si l'on admet qu'au choc de rayonnement s'ajoute celui des cellules étrangères vis-à-vis desquelles l'animal est encore capable d'apporter une certaine résistance.

AUTRES PROCEDES DE TRAITEMENT DE L'HOTE.-

1°) L'injection d'isotopes radioactifs : cette méthode est utilisée pour la greffe de tumeurs néoplasiques, mais en ce qui concerne l'homogreffe, elle n'apporte pas d'avantages considérables par rapport aux rayons X (Ref. 64).

2°) L'administration de substances chimiques telles que les moutardes à l'azote fait baisser le taux des anticorps sériques et provoquent une leucopénie ;

ces substances sont susceptibles de favoriser les homogreffes.

Si certains animaux sont vaccinés par injection répétée et massive d'un antigène quelconque, la production des anticorps correspondant est intense ; lorsque les animaux ainsi préparés sont traités par une moutarde azotée, le taux des anticorps baisse, l'organisme n'est plus capable de lutter contre l'agression antigénique et enfin, à partir d'un certain seuil les homogreffes sont susceptibles de réussir.

De nombreuses substances toxiques ont été étudiées sous cet angle, notamment les gaz de combat et leurs dérivés (Ref. 45).

3°) Après plusieurs groupes d'expériences, chez le rat, démontrant que chez cet animal, l'avitaminose B6 permet une survie beaucoup plus longue des greffes de peau, FISCHER a expérimenté chez l'homme (Ref. 49,50, 51)

Chez un groupe de six condamnés de droit commun volontaires, l'avitaminose B6 est obtenue par administration de désoxyypyridoxine (anti-vitamine B6 ou DB6).

Chaque homme reçut 1 gramme de DB6 en 4 prises quotidiennes pendant une semaine ; les troubles carentiels observés étaient assez minimes : démangeaisons du visage, desquamation cutanée, début de stomatite, éruption de la tête et du cou. Dans tous les cas, les homogreffes furent éliminées entre le 12ème et le 24ème jour.

Chez 6 autres volontaires, la carence fut beaucoup plus poussée (4 semaines à 1 gr. de DB6 par jour). Les lésions carentielles étaient alors beaucoup plus graves : exfoliation cutanée considérable, stomatite importante, éruptions sur l'abdomen et la poitrine ; il était difficile de continuer cet état de carence sans exposer les sujets à des troubles irréversibles, mais, là encore, les homogreffes échouèrent.

L'auteur conclut que l'avitaminose B6 ne peut, chez l'homme, favoriser la prise des homogreffes car il n'est pas possible d'obtenir un état carentiel suffisamment poussé sans entraîner des dommages irréparables.

Il existe dans ce cas une discordance avec l'observation sur l'animal mais cela est fréquent ; par ailleurs, il est peut-être possible d'utiliser l'avitaminose B6, même réduite, comme un adjuvant à un moyen plus efficace d'induction de la tolérance aux homogreffes.

Nous n'épuiserons pas ici les nombreux sujets d'expérimentation quant au traitement du receveur d'homogreffes, de nombreux travaux sont d'ailleurs en cours et la bibliographie est très riche.

o
o o

CHOIX ET TRAITEMENT DU GREFFON

Les études dans ce domaine sont moins abondantes que dans le chapitre précédent. On a, d'une manière générale, toujours essayé de préserver le transplant plus fragile que l'hôte ; en effet, les tissus prélevés sont mal protégés contre l'anoxie, l'infection et toutes agressions dont ils ne peuvent se défendre. Pourtant, si, par certaines méthodes, nous parvenons à déspecifier le greffon sans lui faire perdre ses propriétés essentielles, nous trouverons peut-être une solution aux problèmes des homogreffes.

Divers procédés sont utilisables pour obtenir un certain degré de déspecification aussi bien par un choix de transplants que par un traitement proprement dit.

Nous citerons l'utilisation de greffons embryonnaires ou jeunes, le procédé des chambres micro-filtrantes et surtout l'action du froid.

LES GREFFONS JEUNES OU D'ORIGINE EMBRYONNAIRE

Nous avons noté plus haut la plus grande réceptivité des hôtes très jeunes vis-à-vis des homogreffes ; il est permis de penser qu'inversement un greffon aura d'autant plus de chances de prendre qu'il sera plus jeune. C'est en effet ce que l'on constate d'une manière générale (Ref. 42, 43, 61, 101).

Il faut sans doute chercher la cause de ce fait dans l'état de fragilité

immunologique qui caractérise les individus jeunes et les embryons comme nous avons eu l'occasion de le remarquer. Au cours de nos travaux, nous avons pu fournir au Commandant PESSEREAU de la peau d'enfant mort-né et d'embryon, mais notre expérimentation n'en est qu'à son début et n'est pas très encourageante. Nous comptons d'ailleurs reprendre ces expériences sur les homogreffes de tissu embryonnaire, en nous adressant non seulement à la peau mais aussi aux glandes endocrines, en particulier l'ovaire qui semble un bon matériel d'étude.

A propos de la récolte de tissus, et particulièrement celle de la peau chez l'homme, permettons-nous une digression concernant les contestations possibles posées par cette récolte.

L'opinion publique admet très bien les banques de sang, d'os et d'yeux, mais lorsqu'il s'agit d'homogreffes, le champ des besoins, non seulement risque de s'étendre, mais il exige encore une rapidité de prélèvement qui pourrait éventuellement engendrer des conflits quant aux dispositions légales en vigueur.

Sans essayer de trancher, nous nous bornerons à citer le cas de quelques rares pays (certains Etats américains, la Suède) où les choses sont grandement facilitées. Dans ces pays, en effet, le prélèvement de peau et d'organes après la mort ne pose aucun problème et peut se faire avec la rapidité nécessaire sans objections juridiques, philosophiques ou religieuses (Ref. 48, 73).

HOMOGREFFES PROTEGEES PAR DES CHAMBRES MICROFILTRANTES

Nous ne reviendrons pas sur la technique de construction déjà décrite. Voici cependant quelques précisions supplémentaires concernant l'expérience rapportée (Ref. 93).

Les pores de la membrane ont une dimension maximum de 0,45 μ , les globules ne peuvent passer qu'à partir de 0,8 μ ; or, les anticorps antigreffes

sont transportés par les leucocytes. Ce procédé permet en quelque sorte de généraliser artificiellement ce que l'on pratiquait en utilisant comme lit de greffe la chambre antérieure de l'oeil, milieu naturellement avasculaire. Ce procédé a non seulement considérablement élargi le champ de l'expérimentation mais encore, il a permis des études chez l'homme.

Précisons que chez un même individu, on a intérêt à greffer un grand nombre de chambres, ne serait-ce que pour pouvoir effectuer des examens sans arrêter là l'expérience ; d'ailleurs, les greffons ne devant pas être vascularisés, il faut qu'ils soient très petits pour résister à l'anoxie.

Nous citerons ici les travaux de STURGIS et CASTELLANOS qui ont obtenu de beaux résultats au moyen de cette technique.

CHOIX DES DONNEURS ET DES RECEVEURS

Il s'agit de donneurs jeunes, volontaires et hospitalisés pour des raisons chirurgicales sans rapport avec l'appareil gynécologique.

Les prélèvements biopsiques auxquels ils sont soumis ne dépassent pas la quantité d'un gramme, ce qui exclut tout risque quant à la future activité ovarienne des donneuses.

Les hôtes sont trois jeunes filles atteintes de dysgénésie utéro-ovarienne congénitale (Syndrome de Turner-Albright)

Les expériences préliminaires portent sur une série de guenons macacus rhesus.

LIEU D'IMPLANTATION

Un lit est préparé pour les greffons dans les feuillets du ligament

large aussi proche que possible d'une implantation orthotopique. Mais à cet endroit, il n'est guère possible d'implanter plus de 150 mg. d'ovaire appareillé et les auteurs en ont placé d'autres dans les muscles releveurs de l'anus.

Un greffon témoin est placé en fin d'intervention sous la peau de la paroi abdominale pour être prélevé plus tard, sous anesthésie, à la novocaïne à fin d'examen.

MOYENS D'INVESTIGATION FONCTIONNELLE ET CONTROLE DE SURVIE

Ils comportent :

- les frottis vaginaux
- l'examen des cellules épithéliales de l'urètre
- la cytologie urinaire (très commode en clinique humaine)
- le dosage des gonadotrophines hypophysaires
- les manifestations de stimulation endométriale (hémorragies spontanées ou induites par injection de progestérone)
- la biopsie de l'endomètre
- l'examen histologique des greffons, le seul qui donne des renseignements sûrs quant à la qualité et à la survie des transplants.

RESULTATS :

Chez les guenons castrées, puis homogreffées, l'expérience réussit parfaitement, tous les examens de contrôle sont normaux jusqu'au 150ème jour ; au bout de ces 5 mois, l'examen des chambres montre un tissu ovarien en parfaite santé.

Après ces résultats, STURGIS et CASTELLANOS ont appliqué leur procédé à 3 jeunes filles (14, 15 et 15 ans) atteintes de dysgénésie utéro-ovarienne profonde :

- absence d'utérus ou utérus infantile
- annexes et ovaires rudimentaires ou vestigiaux
- absence de caractères sexuels secondaires

Les greffes pratiquées ont porté sur environ 2 grammes d'ovaire pour chaque patiente, répartis en 10 chambres micro-filtrantes. Les observations étalées sur 10 mois ont montré :

- Normalisation du taux de F.SH.
- Amélioration de la cytologie urinaire

Mais dans tous ces cas, les résultats ont été très inférieurs à ceux décrits pour le singe au cours des recherches préliminaires.

D'après les auteurs, cette discordance s'explique de la façon suivante : Chez ces trois jeunes filles, l'examen des frottis bucaux montrait qu'elles n'appartenaient pas génétiquement au sexe féminin (structure de la chromatine), ou plutôt, leur destination s'est trouvée mal déterminée à cause d'une malformation à l'échelon des gènes déterminant le sexe.

Dans ces conditions, la correction des troubles ne peut jamais être satisfaisante, aussi bien par l'hormonothérapie classique que par les greffes. Nous saurons d'ailleurs bientôt si cette hypothèse se vérifie car les mêmes auteurs expérimentent actuellement sur un cas de dysgénésie utéro-ovarienne, mais cette fois chez une jeune fille, qui, génétiquement, est réellement une femme.

Quoiqu'il en soit, cette série d'expériences montre la parfaite viabilité du tissu ovarien ainsi protégé. Certes, les biopsies montrent qu'il se produit une perte importante de substance, sans doute par anoxie pendant les manipulations mais sur 2 grammes d'ovaire, il en reste suffisamment pour que l'expérience soit valable. Le problème des homogreffes n'en est pas réglé pour autant ; en effet, les auteurs ont remarqué qu'au bout de 6 à 7 mois, il commence

à se produire une réaction d'enkystement autour des chambres. L'hôte produit une membrane fibreuse comme si, ayant renoncé à détruire les cellules étrangères, il se contentait de les isoler, de leur interdire toute activité, de les réduire à l'état de corps étranger inerte.

TRAITEMENT DU GREFFON PAR LE FROID

La congélation simple suffit à faire supporter un tissu étranger beaucoup mieux qu'un tissu frais. De nombreuses expériences ont été faites dans ce sens ; dans certains cas, même le greffon est toléré assez longtemps pour permettre à l'organisme de cicatriser (Ref. 40).

Cette méthode n'est pas une greffe au sens où nous l'entendons car les tissus sont tués, cela suffit d'ailleurs à expliquer leur tolérance.

La lyophilisation permet, elle aussi, de belles réalisations, nous décrirons quelques expériences à son sujet, mais là encore, il s'agit d'une méthode hautement cyto-toxique qui nous éloigne de l'homogreffe vitale.

Les résultats expérimentaux sont d'ailleurs fort variables, suivant les auteurs.

SEWELL et ses collaborateurs (Ref. 40) rapportent que les homogreffes de peau lyophilisée chez le chien et le lapin n'apportent pas un bénéfice considérable puisqu'ils ont trouvé une élimination à peu près identique à celle des homogreffes fraîches. La technique employée par ces auteurs est la suivante :

- Prélèvement stérile
- Gel par immersion dans la glace et l'alcool
- Elimination sous vide de l'eau libre
- Conservation des tissus sous vide en ampoules scellées

PATE et SAWYER (Ref. 47) ont expérimenté avec des greffes d'aorte sur le chien et ont trouvé que les phénomènes spécifiques d'intolérance : thrombose capillaire et destruction des fibres élastiques du greffon, étaient moins aigus pour les greffes lyophilisées.

Une étude statistique des auteurs portant sur les deux méthodes : greffe fraîche et greffe lyophilisée, donne les résultats suivants :

En ce qui concerne la mortalité :

- 2% avec les homogreffes lyophilisées (HL)
- 14% avec les homogreffes fraîches (HF)

En ce qui concerne le degré de thrombose :

- 2% avec les HL
- 23% avec les HF

En ce qui concerne les incidents ou accidents divers :

- 4% avec les HL
- 24% avec les HF

La méthode de lyophilisation employée par PATE est la suivante :

- Stérilisation du greffon par la pénicilline et la streptomycine
- Réfrigération à - 196 par l'azote liquide
- Dessiccation sous vide, sublimation de l'eau tissulaire.
- Conservation en ampoules scellées sous vide à la température ambiante.

Il existe de nombreuses autres méthodes de traitement du greffon, mais il importe de bien faire la différence entre l'homogreffe réelle, c'est-à-dire vivante et la simple matière première dont seules certaines propriétés

sont conservées à l'exclusion de toute vie cellulaire dans bien des cas et cette distinction n'est pas toujours nettement établie par les auteurs (Ref. 74, 94, 100, 107).

°
° °

OBSERVATIONS PERSONNELLES

GREFFES D'OVAIRES

Il s'agit en réalité d'expériences préliminaires dont nous ne prétendons pas tirer de conclusions, d'autant plus que les résultats, s'ils nous encouragent à persévérer, ne sont pas encore démonstratifs.

Les interventions qui vont être décrites ont eu lieu dans les services de chirurgie de l'Hôpital de Puteaux, sous la direction du Docteur CACHIN, que nous remercions pour l'aide et la confiance qu'il nous a accordées.

Prélèvement et traitement du greffon :

Le 4 Mars 1959, un petit fragment d'ovaire est prélevé chez une femme hospitalisée pour une intervention sur le petit bassin sans rapport avec l'appareil gynécologique. Il est prouvé qu'un prélèvement de cet ordre n'a aucune importance pour l'avenir ovarien de la patiente.

Ce prélèvement a été placé dans du liquide d'Earle blanc contenant des antibiotiques et dirigé vers le laboratoire du Professeur Louis REY qui s'est chargé du traitement du greffon, conformément à la technique précédemment décrite.

Le fragment prélevé a été divisé en 7 petits cubes de 1 mm. dans leur plus grande dimension, chacun d'eux comportant une portion de corticale. Trois

des échantillons ont été sacrifiés à des contrôles histologiques, les quatre autres vont être greffés le 11 mars.

Le bilan de cette culture de tissu ovarien nous a montré que, même en milieu chirurgical, il était très difficile d'obtenir une stérilité satisfaisante des prélèvements et ce n'est qu'après plusieurs échecs que nous sommes parvenus à un bon résultat. Par ailleurs, il n'est guère possible de traiter ainsi de grandes quantités de tissu, et, malgré la taille réduite de nos greffons, les examens ont montré un certain degré de nécrose centrale d'origine anoxique.

Observation 1.-

Madame T..., 48 ans, ménopausée, hospitalisée dans le service pour une intervention sur le tube digestif, reçoit le 11 Mars deux implants qui sont placés sous la peau à 1 cm. en-dedans et en-dessous des épines pubiennes après anesthésie locale à la xylocaïne.

Le choix du lieu d'implantation a été choisi en fonction des facteurs suivants :

- Dissimulation des cicatrices sous les poils pubiens
- Facilité de repérage des greffons qui sont très petits
- Vascularisation suffisante de la région

La patiente reçoit ensuite 2 injections quotidiennes de bipénicilline didromycine (1.000.000. lg.) pendant 3 jours.

Nous n'avons constaté aucun trouble général ou local dans les suites opératoires. Madame T. est sortie de l'hôpital et, au cours des 2 mois qui ont suivi, aucune réaction ne s'est produite. Il était possible de percevoir les fragments d'ovaires à la palpation.

Vers la fin du mois de mai, il n'était plus possible de palper les greffons, nous avons à ce moment-là décidé une biopsie qui s'est révélée négative.

Observation 2.-

Melle A... 45 ans, a été traitée le même jour que la précédente et de façon identique. Mais ici, 48 heures après l'intervention, nous avons administré un traitement à la cortisone, sachant que celle-ci diminue notablement les phénomènes vasculaires de la réaction d'homogreffe. Les doses ont été les suivantes :

- Le 13 Mars 1959, 150 mg. de cortisone en 3 prises
 - Les 14, 15 et 16 Mars, 200 mg. en 4 prises
 - Les 17, 18 et 19 Mars, 100 mg. en 4 prises
- avec, pendant, cette semaine, régime hyper-protidique sans sel, 1 gr. de chlorure de potassium en 2 prises quotidiennes et des antibiotiques.

Cette observation, sans être formelle, a été plus concluante. En effet, cette femme n'était pas ménopausée, elle a eu 3 fois ses règles avant la biopsie pratiquée le 3 Juin. Chaque fois, elle s'est plainte d'une tension un peu douloureuse au niveau des implants et la palpation montrait effectivement une petite tuméfaction de la région. Par ailleurs, les règles ont été en moyenne prolongées de 48 heures par rapport à leur durée préopératoire.

La biopsie enfin nous a montré de l'ovaire bien structuré, mais il a été impossible d'affirmer l'état de fonction de ce tissu.

Quoiqu'il en soit, si nous avions pratiqué une homogreffe sans pré-

paration, nous aurions eu une élimination entre le 7ème et le 21ème jour comme cela se produit à tout coup. Nous croyons donc que la désépécification du greffon par le froid et, dans une certaine mesure, le traitement de l'hôte par la cortisone nous ont permis une survie très prolongée.

Certes une survie de 3 mois ne constitue pas un "record" puisqu'en matière d'homogreffes préparées, les délais de 6 à 12 mois ne sont pas rares, notamment en ce qui concerne la peau.

Par ailleurs, au cours de ces observations préliminaires, nous n'avons pas eu les moyens de nous livrer à des examens plus précis. Il eût été souhaitable en particulier de mesurer avec attention les taux de F.S.H., de faire des frottis fréquents et d'étudier les variations de la gammaglobulinémie.

En conclusion, ces observations nous ont permis beaucoup plus de jeter les bases d'une étude que nous espérons fructueuse, que de nous fournir des résultats brillants.

Les difficultés rencontrées pour le traitement des greffons nous ont, en particulier, incité à poursuivre nos recherches sur l'ovaire et le testicule qui se sont révélés pour l'instant moins fragiles que, par exemple, le pancréas et la thyroïde.

Enfin, nos travaux ont intéressé un certain nombre de chercheurs avec qui nous espérons avoir le plaisir de travailler encore, en particulier le Professeur REY et le Professeur MORIN qui nous ont réservé un accueil toujours bienveillant et consacré beaucoup de leur temps, le Professeur S.H. STURGIS, médecin de Boston, avec qui nous entretenons une correspondance fructueuse et enfin le Commandant PESSIEREAU qui a bien voulu nous confier les belles observations d'homogreffes de peau décrites ci-dessous.

GREFFES DE PEAU : DEUX OBSERVATIONS PARTICULIERES

Nous commencerons par rapporter deux observations peu concluantes, mais qui présentent pour nous un double intérêt : ce sont les premières pour lesquelles nous avons eu l'occasion d'apporter une collaboration quelque peu active, d'autre part, ces deux échecs sont en contradiction formelle avec les résultats spectaculaires obtenus dans des conditions analogues par des chercheurs étrangers. Cela doit nous entraîner, lors de travaux ultérieurs, à des recherches plus précises car, à priori, ce n'est pas la congélation qui a modifié les propriétés antigéniques déjà réduites de nos transplants.

Homogreffe de peau provenant d'un enfant mort-né :

Le receveur a été victime de l'explosion d'un hélicoptère et souffre d'une brûlure du type "flash" (à 15 mètres du foyer).

Les blessures intéressent la face externe de la cuisse et de la jambe droite, la face interne de la jambe gauche. L'intervention a eu lieu le 15 Mai 1959. Les homogreffons ont été placés suivant le schéma VI.

Evolution suivie de 4 en 4 jours :

19.5.59 : Homogreffes adhérentes mais aspect blanchâtre et consistance épaisse.

23.5.59 : A semble prise à 100 % mais le centre du transplant est pâle et fibreux.

C et D : petite lyse entre les deux fragments

27.5.59 : A stationnaire en bon état

C et D : lyse lentement progressive.

1.6.59 : Autogreffes et homogreffes sont en bon état

6.6.59 : Bon aspect général des transplants, début de lyse de E.

10.6.59 : Autogreffes en voie d'épidermisation sous pansement à la cortisone.

B, D et C : aspect stationnaire

A : aspect favorable, mais rétraction partielle.

13.6.59 : A : stationnaire, un peu croûteuse

C et D : stationnaires

17.6.59 : A : on procède à l'ablation de la croûte et la cicatrisation sous-jacente paraît due en grande partie à un comblement d'origine périphérique.

C et D : sans changement.

24.6.59 : Les autogreffes sont cicatrisées à 100 %.

Toutes les homogreffes sont rétractées et croûteuses et, à partir de cette date, leur échec peut être considéré comme certain.

Le deuxième blessé, traité avec de la peau de même origine, souffrait d'une brûlure du mollet gauche par acide sulfurique. Comme dans le cas précédent, donneur et receveur sont isogroupes O.Rh + . L'intervention a eu lieu le même jour, 15 Mai 1959. (Schéma VII).

19.5.59 : Les homogreffes sont adhérentes, mais leur aspect est très pâle et plus épais que les autogreffes.

23.5.59 : A et B : aspect favorable

C : exfoliation partielle

D : croûteuse

1.6.59 : A, B et C deviennent croûteuses à leur tour

8.6.59 : Aspect croûteux généralisé de tous les transplants .

A cette date, l'échec total ne fait plus de doute.

Nous ne savons pas pourquoi ces homogreffes échouèrent, les fragments de peau étaient en bon état et bien vivants ; nous pouvons seulement émettre des hypothèses fragiles car reposant sur des éléments incontrôlables.

L'enfant était mort-né à cause d'une malformation congénitale incompatible avec une survie de plus de quelques heures. Comme il n'est pas possible de préjuger de l'étendue réelle de ces malformations, peut-être pouvons-nous supposer qu'elles ont eu un retentissement sur les propriétés immunologiques que nous cherchons précisément à contrôler. Cependant, une telle association est aussi improbable que peu satisfaisante.

Cet enfant est né avec un terme très largement dépassé ; or, nous savons que, normalement, c'est aux premiers jours de la naissance et pendant la vie embryonnaire que les prélèvements sont plus particulièrement utilisables et, dans le cas précis, il est permis de supposer que la mère a pu transmettre à son enfant un potentiel de défense immunitaire anormalement élevé.

D'autres hypothèses sont possibles. Leur nombre est d'autant plus grand que nos bases de jugement objectif sont plus réduites et nous ne pouvons étendre très loin la discussion sans risquer de nous attarder sur une fiction.

La seule indication à retenir est que nous devons recommencer l'expérience, car elle ne prendra de réelle valeur qu'incluse dans une étude statistique.

Il n'en est pas de même pour la série d'observations décrites ci-dessous et portant sur plusieurs cas d'homogreffes cutanées expérimentales

HOMOGREFFES DE PEAU : 11 OBSERVATIONS

Il s'agit d'un travail expérimental portant sur des malades souffrant pour la plupart de brûlures. S'agissant d'un travail expérimental, il a été tenu compte beaucoup plus d'une mise au point technique préparant l'avenir que du résultat clinique garanti par ailleurs au moyen d'autogreffes ; il importe en effet, dans ces observations préliminaires, d'établir la différence fondamentale qui existe entre une homogreffe vivante et un tissu conservé dont les cellules sont mortes.

Les conditions d'observation sont les suivantes :

- Utilisation d'homogreffons imprégnés puis congelés d'une taille de 3 cm. sur 4 de manière à ce qu'un échec éventuel ne nuise pas à une cicatrisation secondaire spontanée.
- Prélèvement des greffons au rasoir de Gosset
- Utilisation concomitante d'autogreffes à titre curatif
- Respect des compatibilités sanguines entre donneur et receveur.
- Contrôle clinique et photographique des greffes tous les 4 jours.
- Une greffe est considérée comme prise si elle est en bon état au 35ème jour de l'intervention.

Expérience de base :

Elle consiste essentiellement à démontrer la valeur vitale de la technique de réfrigération. On pratique pour cela une autogreffe différée : le lambeau de peau est prélevé, traité par imprégnation et congélation, et, après un délai suffisant, greffé sur le même sujet. La prise de cette autogreffe est parfaite. (Un tel contrôle est nécessaire puisqu'il s'agit de clinique humaine, mais le résultat ne doit pas nous étonner puisque nous avons vu qu'au laboratoire, des

auteurs sont parvenus à des résultats comparables avec une réfrigération au voisinage du zéro absolu ou au bout d'un délai de conservation allant jusqu'à 500 jours).

Observation 1.-

Il s'agit d'une brûlure par essence à la face postérieure du membre inférieur droit (schéma).

L'homogreffe est pratiquée immédiatement après traitement du transplant au 54ème jour de l'accident (évacuation tardive).

Le donneur et le receveur appartiennent tous deux au groupe sanguin O.Rh -

Au 35ème jour de l'intervention, l'aspect de l'homogreffe est satisfaisant.

Observation 2.-

Plaie cutanée secondaire à un écrasement chez un malade splénectomisé (schéma).

Le receveur appartient au groupe A. Rh + et le donneur au groupe O.Rh +

Le malade avait reçu de nombreuses transfusions avant l'intervention. Il a été traité par une homogreffe immédiate 3 mois après son accident.

Etat satisfaisant du greffon après 35 jours d'observation.

Observation 3.-

Brûlure du pied (schéma)

Ce malade a reçu une homogreffe conservée 6 jours, 35 jours après l'accident.

Le receveur et le donneur sont isogroupes A. Rh + .

Le greffon est en bon état au bout de 35 jours.

Observation 4.-

Plaie du mollet.

Le blessé reçoit une homogreffe conservée 3 jours, il est opéré au 7ème jour de son accident.

Le receveur appartient au groupe 0. Rh +, le donneur au groupe 0. Rh - .

Le greffon est en bon état au bout de 35 jours.

Observation 5.-

Brûlure au phosphore dans la région thoracique (schéma)

Le malade reçoit une homogreffe conservée 15 jours, 39 jours après sa blessure.

Le receveur et le donneur appartiennent respectivement aux groupes A. Rh + et 0. Rh - .

L'homotransplant est en bon état après 35 jours d'évolution.

Observation 6.-

Scalp de toute la cuisse droite et du tiers supérieur de la jambe droite.

Homogreffes conservées 17 jours et greffées 43 jours après les blessures.

Donneur et receveur isogroupes.

Dans cette observation, la dernière sanctionnée par un succès, le blessé a reçu des greffes selon la technique de Jackson en bandes alternées de 3,5cm. et des homogreffons lyophilisés. Ces derniers ont été les seuls à décliner rapidement.

L'homogreffe était en bon état au 35ème jour.

Observation 7.-

Plaie cutanée par mine.

Homogreffe conservée 2 jours, greffée 18 jours après la blessure.

Receveur O. Rh +, donneur A. Rh - .

Echec de la greffe au 8ème jour.

Observation 8.-

Brûlure au phosphore.

Homogreffe conservée 7 jours, greffée 40 jours après l'accident.

Receveur et donneur sont isogroupes O. Rh + .

Echec de l'homogreffe et lyse partielle de l'autogreffe.

Observation 9.-

Plaie cutanée secondaire à un écrasement du pied par la roue d'un véhicule.

Homogreffe immédiate.

Receveur O. Rh +, donneur O. Rh - .

Exfoliation superficielle au 2ème jour, échec total au 26ème jour.

Observation 10.-

Brûlure par essence.

Homogreffe immédiate 64 jours après la brûlure.

Receveur O. Rh -, donneur O. Rh +

Echec des homogreffes et autogreffes par suppuration.

Observation 11.-

Blessure par éclat.

Homogreffe conservée 24 jours, greffée 32 jours après la blessure.

Receveur B. Rh -, donneur O. Rh + .

Au total, 6 réussites et 5 échecs ; là encore, bien que les "records" ne soient pas battus, nous pouvons considérer que les résultats ont une grande importance. En effet, le seul traitement du greffon a permis une survie dépassant largement le délai maximum de 3 semaines généralement admis pour que la réaction d'homogreffe se produise. Pendant les 35 jours d'expérimentation, les hôtes, comme le prouve l'électrophorèse, ont produit des anticorps mais ils ont agi faiblement, à retardement, malgré un potentiel de défense immunologique intact, exception faite du malade 2, qui a été splénectomisé.

En ce qui concerne les échecs, on peut faire les constatations suivantes :

- L'un d'entre eux peut être attribué à une incompatibilité immunologique manifeste, si l'on examine les groupes sanguins du donneur et du receveur.
- Un autre est dû à une infection qui provoqua l'élimination des autogreffes comme celle de l'homogreffe.
- Trois des échecs, malgré des données immunologiques valables ne peuvent recevoir d'explication immédiate, cependant, dans un cas, le receveur a été transfusé plusieurs fois et dans l'autre, c'est le donneur qui a reçu plusieurs flacons de sang.

Nous avons insisté sur la nécessité de pratiquer des homogreffes entre individus isogroupes. Nous n'avons pas respecté cet impératif dans le cas d'homogreffe d'ovaire, c'est peut-être la cause de l'échec que nous rapportons. Monsieur PESSEREAU a contrôlé de plus près les compatibilités sanguines ; il n'est guère possible de faire à l'heure actuelle des hypothèses très précises sur les mécanismes antigéniques conditionnant le rejet des greffes. Quoiqu'il en soit, quelques éléments d'immuno-hématologie que nous emprunterons au livre de M. DAUSSET (Ref. 112) vont nous montrer qu'à priori, il ne faut pas négliger

les incompatibilités sanguines en attendant de découvrir un jour, s'il est possible de concevoir une telle découverte, les anticorps anticellulaires, comme l'on a découvert des anticorps antiglobulaires.

Dans le système des groupes sanguins A B O, les substances A et B sont trouvées non seulement dans le sérum des sujets A, B et AB, mais aussi dans toutes les sécrétions à des taux variables, à l'exception du liquide céphalo-rachidien qui n'en contient pas. Il en est de même pour les substances Le du système Lewis. En ce qui concerne le système M N S s, l'on n'a pas découvert les substances M N ou S dans les humeurs, mais elles existent dans les tissus. Les substances antigéniques du système Rhésus ne sont pas secrétées, leur présence dans les tissus est controversée ; pour Von BAULIUS (Ref. 113), cependant, un petit nombre d'individus posséderait cette particularité et seuls les enfants de ce type seraient capables de sensibiliser leur mère Rhésus négatif. Cette constatation a pour nous une grande importance.

L'étude des groupes sanguins nous conduit aussi à nous intéresser particulièrement aux prélèvements sur le fœtus. En effet, nombreuses sont les substances antigéniques absentes chez lui ou même chez le nouveau-né et, dans ces conditions, il est permis de supposer que certaines propriétés antigéniques des tissus prélevés seront moins puissantes que lorsqu'il s'agit d'un adulte.

C'est ainsi que l'antigène A n'est pas encore développé à la naissance et parfois l'on se heurte à des difficultés pour déterminer le groupe de ces nouveaux-nés. Il en serait de même pour les antigènes du groupe Pp. Les antigènes M et N sont complètement développés à la naissance mais, chez le fœtus, il n'est pas certain que leur apparition soit très précoce. La substance D du système Rhésus est présente très tôt puisqu'elle a été trouvée chez un fœtus de 42 mm. Signalons cependant qu'il ne faut pas ériger ces constatations en

règles générales, en particulier, il semble qu'à l'inverse des autres substances antigéniques, celles du système Lewis soient plus fréquemment rencontrées chez le nouveau-né que chez l'adulte (Ref. 114).

Nous ne dirons que peu de mots des autres systèmes de groupe. Toujours est-il qu'il est intéressant de noter les accidents d'incompatibilité foeto-maternelle observée avec les groupes du système Kell-Cellano, du système Kidd (dont les antigènes J Ka ou J Kb sont trouvés chez le fœtus de 17 semaines) et d'autres systèmes très rares (antigènes Jobbins, Miltenberger, Becker, Ven, Ca, Berrens, Wright, Sco, Diego, Vw, Rm, etc...).

Enfin, il serait peut-être intéressant de tenir compte aussi des anticorps antiplaquettaires et antileucocytaires ; en ce qui concerne notre étude signalons qu'ils sont retrouvés à l'électrophorèse dans la fraction gamma-globulinique et que leurs propriétés ne sont pas altérées par un séjour de plusieurs mois à la température de - 20 degrés centigrades.

°
° °

POSSIBILITES DE TRAVAUX ULTERIEURS

Au cours de nos recherches bibliographiques, une chose nous a frappé particulièrement, c'est la dispersion des recherches. Tel auteur, au cours d'expériences souvent remarquables, longues et minutieuses s'est attaché à l'étude d'un moyen susceptible de retarder ou d'éliminer la réaction d'homogreffe, mais les travaux de synthèse sont extrêmement rares.

C'est ainsi que nous aimerions entreprendre des expériences systématiques combinant le traitement de l'hôte et du greffon suivant un groupement valable des éléments suivants en espérant trouver les combinaisons les plus efficaces contre la réaction d'homogreffe en même temps que les moins nocives pour le receveur.

<u>Hôte</u>	<u>Transplant</u>
- Irradiation X	- Lyophilisation
- Moutardes azotées	- Greffons embryonnaires
- Cortisone et dérivés	- Imprégnation, congélation
- Splénectomie	- Toute autre méthode de déspecification.
- Méthodes immunologiques	
- Tout autre moyen de désensibilisation.	

Dans ce domaine, nous attendons beaucoup, par exemple, du double traite-

ment de l'hôte par des préparations endocriniennes et du greffon par imprégnation congélation. (Nous avons eu l'occasion d'en parler succinctement à propos des homogreffes d'ovaire).

Dans un autre ordre d'idées, nous pensons que ~~des~~ recherches de détail plus poussées méritent d'être entreprises sur l'action des anti-coagulants, des extraits ovariens, placentaires et testiculaires, des anti-histaminiques et de certaines vitamines, pour ne citer que certaines substances dont l'action, favorable ou défavorable, est encore obscure.

Remarquons aussi que, jusqu'à présent, nous n'avons utilisé que des moyens minimum de contrôle, il serait nécessaire en particulier d'utiliser des moyens d'investigation jusqu'à présent hors de nos possibilités, notamment :

- groupages et sous-groupages sanguins précis.
- analyse fractionnée des globulines sériques.
- moyens plus précis d'investigation endocrinienne, etc...

En ce qui concerne nos recherches personnelles, la phase d'expérimentation sur les bases que nous avons données est loin d'être terminée, mais elle nous permet déjà quelques considérations spéculatives.

Certes, le traitement du greffon a-t-il un retentissement cellulaire profond, il n'en reste pas moins qu'au cours des expériences de Monsieur PESSEREAU, l'hôte possède un potentiel de défense complet auquel nous n'avons pas touché et l'on introduit chez lui des cellules bien vivantes sans que se manifestent dans leur perfection les réactions immunologiques que nous connaissons et considérons comme des lois. Nous sommes en droit de nous reposer certaines questions précédemment soulevées en leur donnant, cette fois, une orientation plus précise :

- Avons-nous seulement mis au point un procédé plus délicat de déspecifi-

cation lésant plus électivement que d'autres les éléments cellulaires responsables de la réaction d'homogreffe, mais devant nécessairement aboutir à la mort de la cellule dans des délais simplement plus longs ?

- Avons-nous, au contraire, réussi à entamer les propriétés antigéniques de ces cellules greffées sans léser leurs propriétés vitales ?

Si la première question reçoit seule une réponse affirmative dans l'avenir, nous n'aurons fait que repousser le problème sans lui apporter de solution de fond. (Il n'en restera pas moins d'ailleurs que prolonger notablement et à coup sûr, la survie des homogreffes sera déjà un succès).

Si l'expérience permet un jour à un chercheur de répondre oui à la seconde question, nous aurons à envisager des possibilités thérapeutiques grandioses.

Possibilités de travaux ultérieurs, avons-nous dit, en variant à l'infini le traitement de l'hôte et du greffon, mais il ne suffit plus, à notre avis, de se borner à la recherche unique d'une survie simplement prolongée, la littérature est maintenant assez abondante pour essayer d'en tirer des observations statistiques.

C'est ainsi que les réactions d'homogreffes, quelles que soient les conditions dans lesquelles elles ont été pratiquées peuvent être classées en 4 catégories toujours retrouvées dans toute expérimentation de quelque importance quantitative :

- Les homogreffes sont rejetées entre le 4ème et le 10ème jour environ, conformément à des phénomènes naturels.
- Ou bien, elles sont rejetées selon un processus accéléré, il y a alors sensibilisation de l'hôte.
- Ou bien encore, leur survie est prolongée pendant un temps variable

c'est la "facilitation" des auteurs américains dont nous avons examiné les modalités dans notre travail et qui aboutit à un rejet parfois assez lent pour donner l'illusion d'une prise définitive.

- Il y a enfin les exceptions, c'est-à-dire les homogreffes qui, jusqu'à nouvel ordre peuvent être considérées comme définitives.

Si nous considérons, la règle générale, la première constatation statistique nous conduit à classer les échecs en deux catégories d'après leur apparition dans le temps, le rejet est immédiat ou retardé, d'où l'hypothèse de deux mécanismes différents et successifs dans la réaction d'homogreffe, le premier de ces mécanismes que nous pouvons considérer comme naturel pourrait être celui que l'on parvient à briser au cours des tentatives de déspécification, le second étant beaucoup plus difficile à combattre et jusqu'ici inéluctable. La nature de ces mécanismes nous échappe si tant est qu'ils existent car leur conception s'appuie sur des considérations purement finalistes.

Il n'en reste pas moins que le rejet précoce des homotransplants ou leur disparition retardée sont deux phénomènes certains et distincts, non seulement dans le temps mais encore aux points de vue micro et macroscopiques.

Il serait tentant, en persévérant dans cette voie de supposer l'existence d'anticorps statiques capables de s'opposer d'emblée à toute matière protidique étrangère, ces anti-corps étant précisément sensibles aux rayons X à la cortisone, etc... et celle d'anticorps secondaires d'apparition progressive beaucoup plus résistants aux moyens de déspécification connus de nous. Cette hypothèse qui veut s'appuyer sur l'immuno-hématologie classique trouverait quelque soutien dans les phénomènes de sensibilisation qui constituent la contre-épreuve. Les contradictions sont cependant trop nombreuses et les arguments objectifs sont trop minces pour qu'aucun auteur ne songe à en démontrer le bien-

fondé dans l'état actuel de nos connaissances.

Disons encore quelques mots sur les cas exceptionnels de survie des homogreffes, les observations les plus significatives sont celles des greffes d'organes entre jumeaux hétérozygotes, il est facile mais non satisfaisant de dire que la parenté génétique du donneur et du receveur a suffi dans un ou deux cas pour permettre une réussite.

Si nous affirmons en effet qu'une telle greffe prend de façon définitive entre deux sujets dont le génotype n'est pas rigoureusement identique, nous contestons par la même occasion des lois immunologiques généralement considérées comme intangibles ; en l'absence de données objectives, il est cependant permis d'imaginer la possibilité d'un équilibre dans le conflit antigène-anticorps pour des cas précis.

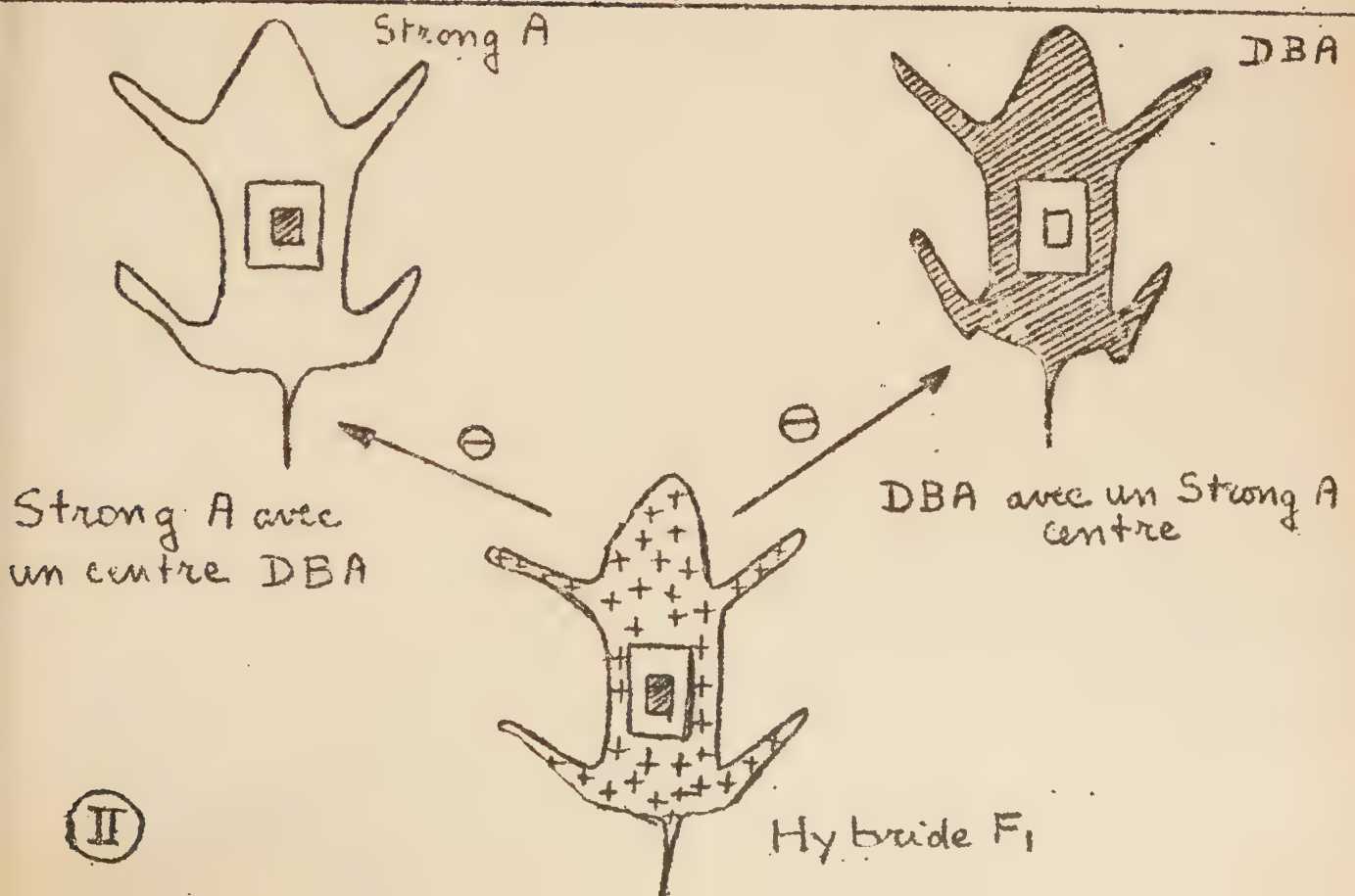
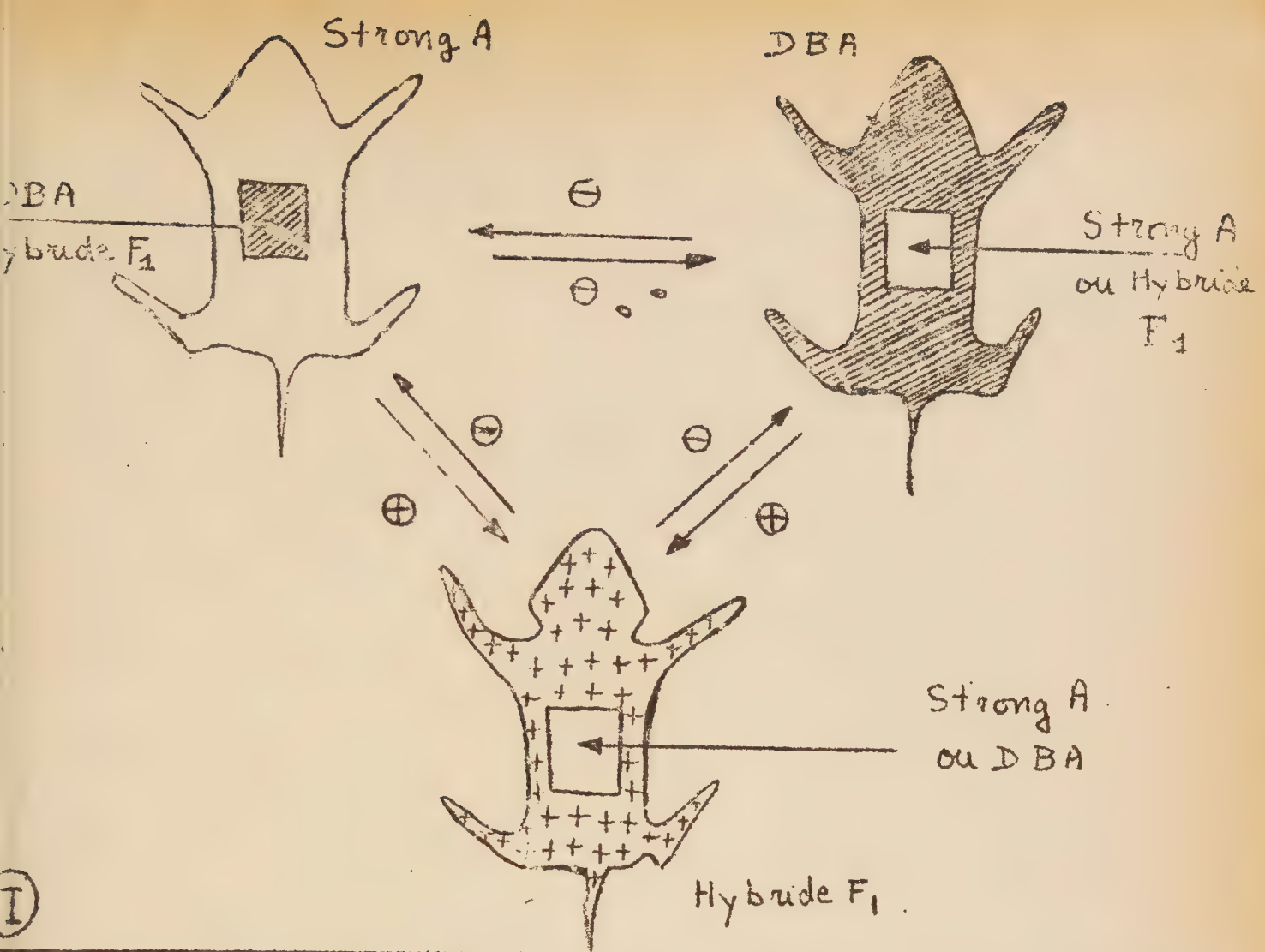
Soit deux individus de génotype très proche, la greffe d'un tissu A sur le sujet B aura, vis-à-vis de B un pouvoir antigénique faible d'où production par B d'anticorps anti A faibles, capables d'attaquer seulement quelques cellules du tissu A. A partir de ce moment ce serait une question de délais qui jouerait, le tissu A trop faiblement combattu, aurait le temps de s'adapter solidement, de lutter à son tour. Est-il possible d'admettre l'éventualité d'un tel équilibre final dans ce conflit qui se traduirait par la prise définitive du greffon ?

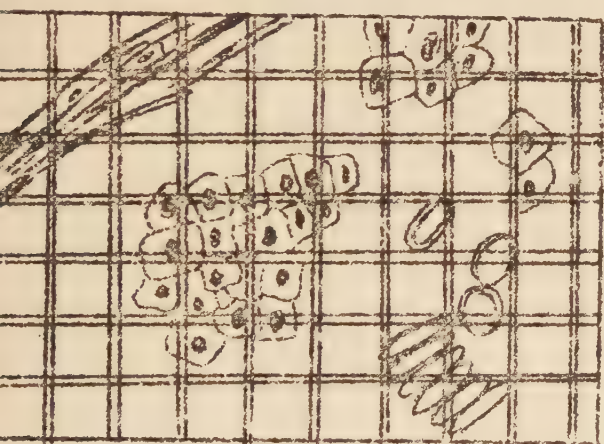
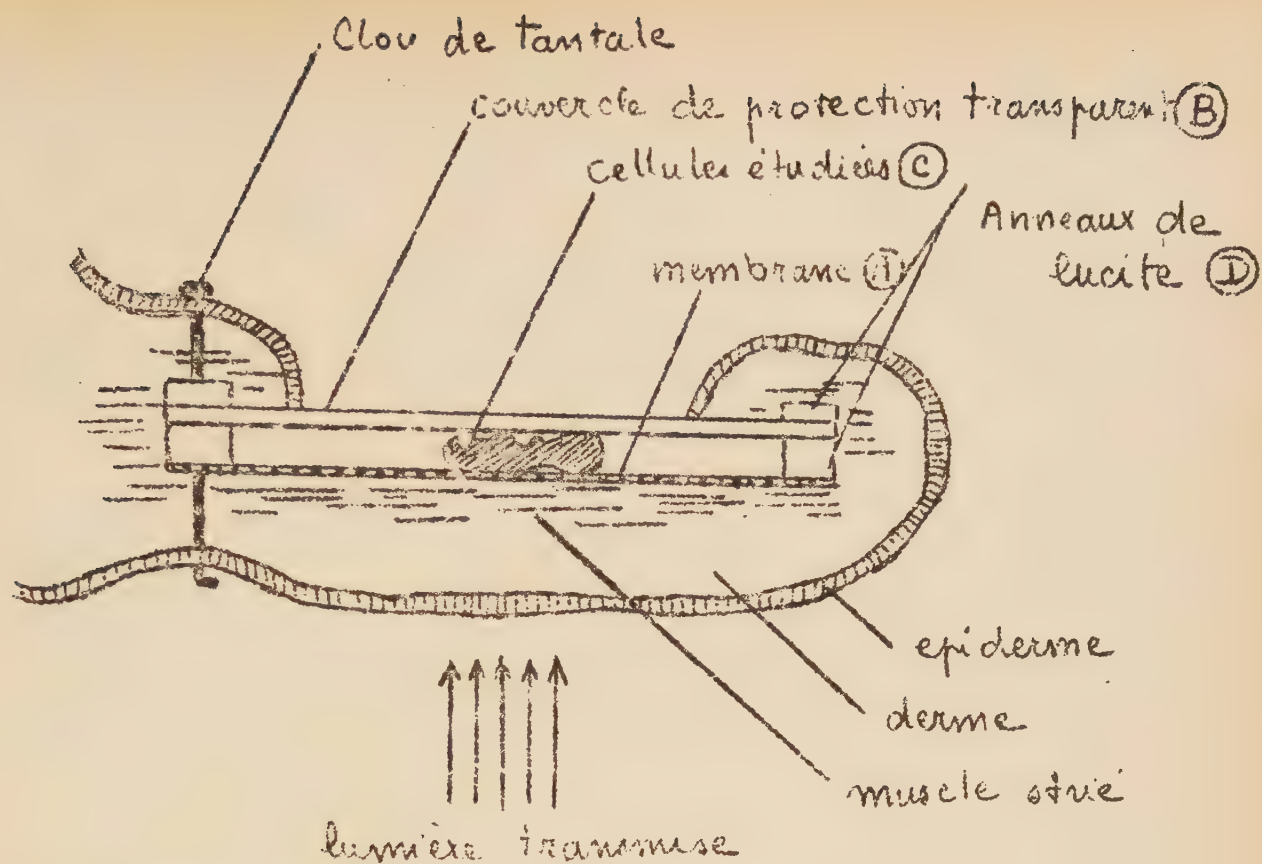
Nous pourrions ainsi énumérer une variété infinie d'hypothèses, mais les questions sans réponses sont encore dans ce domaine bien plus nombreuses que les résultats contrôlés, à tel point que, même dans la perspective d'une solution positive au problème des homogreffes, le fait de pouvoir greffer n'importe quel tissu à n'importe qui en espérant non seulement la prise de

la greffe, mais encore la prolifération des cellules greffées destinées à remplacer chez le malade ainsi traité, un tissu absent ou malade, nous fait rejoindre certains problèmes posés aux cancérologues.

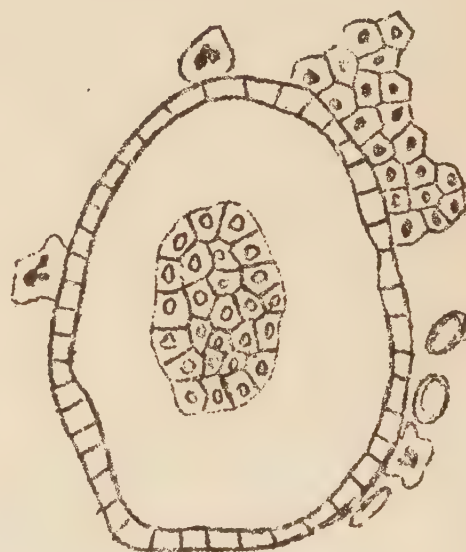
Si le receveur n'a plus le pouvoir de s'opposer à la greffe, rien ne nous prouve qu'il n'aura pas perdu du même coup le pouvoir de s'opposer à sa prolifération incontrôlée et indéfinie. Or, le plus souvent, une prolifération désordonnée et incontrôlée prend le nom de cancer. Un virus ou tout autre phénomène biologique a-t-il le pouvoir de déspecifier les cellules au point d'empêcher un organisme de lutter contre leur multiplication ?

Ce sera notre dernière question sans réponse, mais les observations de dégénérescence maligne d'homogreffes ne sont pas rares au laboratoire et il n'est pas impossible que par des voies diamétralement opposées dans leur but, le médecin qui cherche à réaliser l'homogreffe et celui qui lutte contre le cancer ne se heurtent pour l'instant à un seul et même obstacle en attendant de pouvoir le surmonter.





La membrane microfiltrante
doublée d'une grille de nylon
lui donne plus de solidité et
lui permet d'avoir une échelle micro-
scopique, notamment pour la numé-
risation cellulaire



La chambre microfiltrante
permet les échanges humo-
raux mais s'oppose au
passage des cellules.

(V)



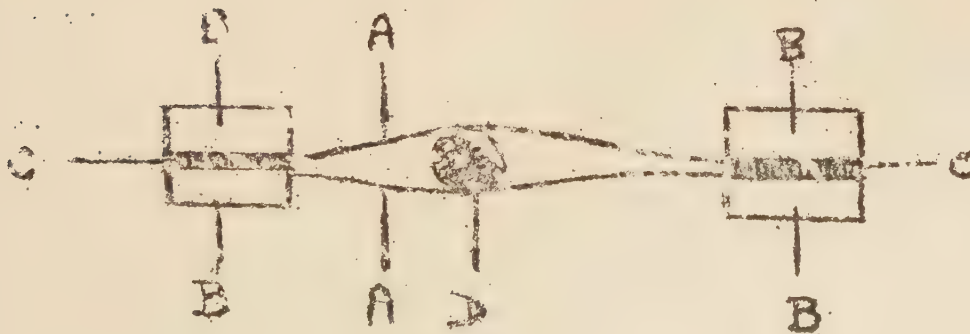
Schema de construction d'une chambre microfiltrante

A - membrane

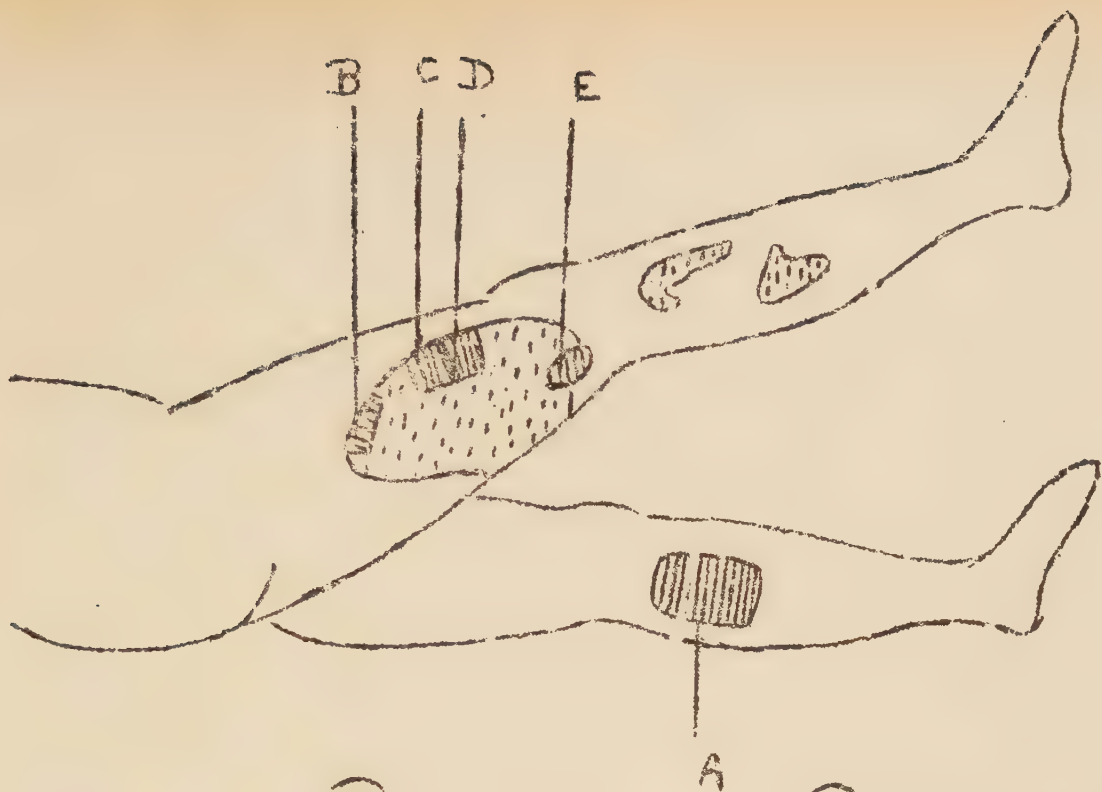
C - colle (luite + acetone)

B - Anneaux de luite

D - cellules d'études



Vue en coupe

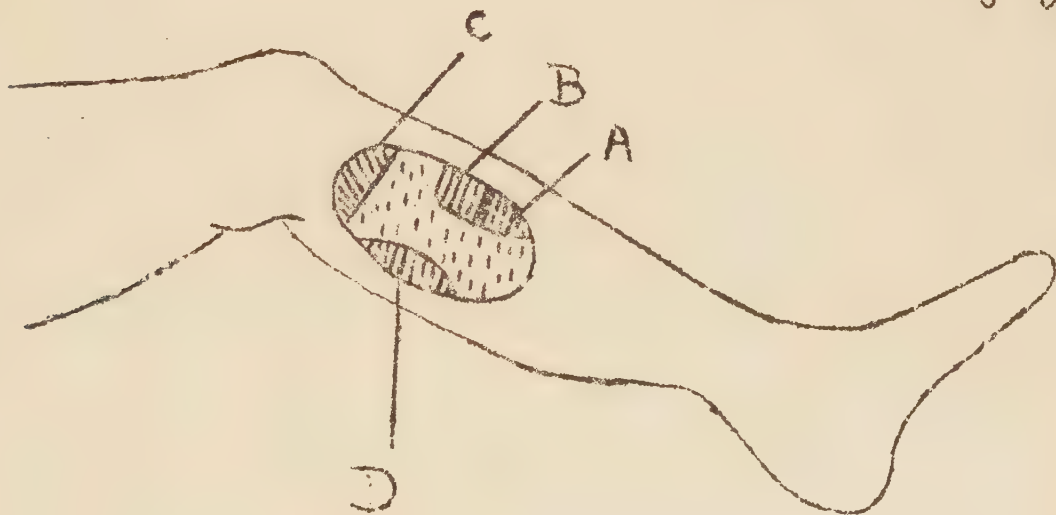


⑦

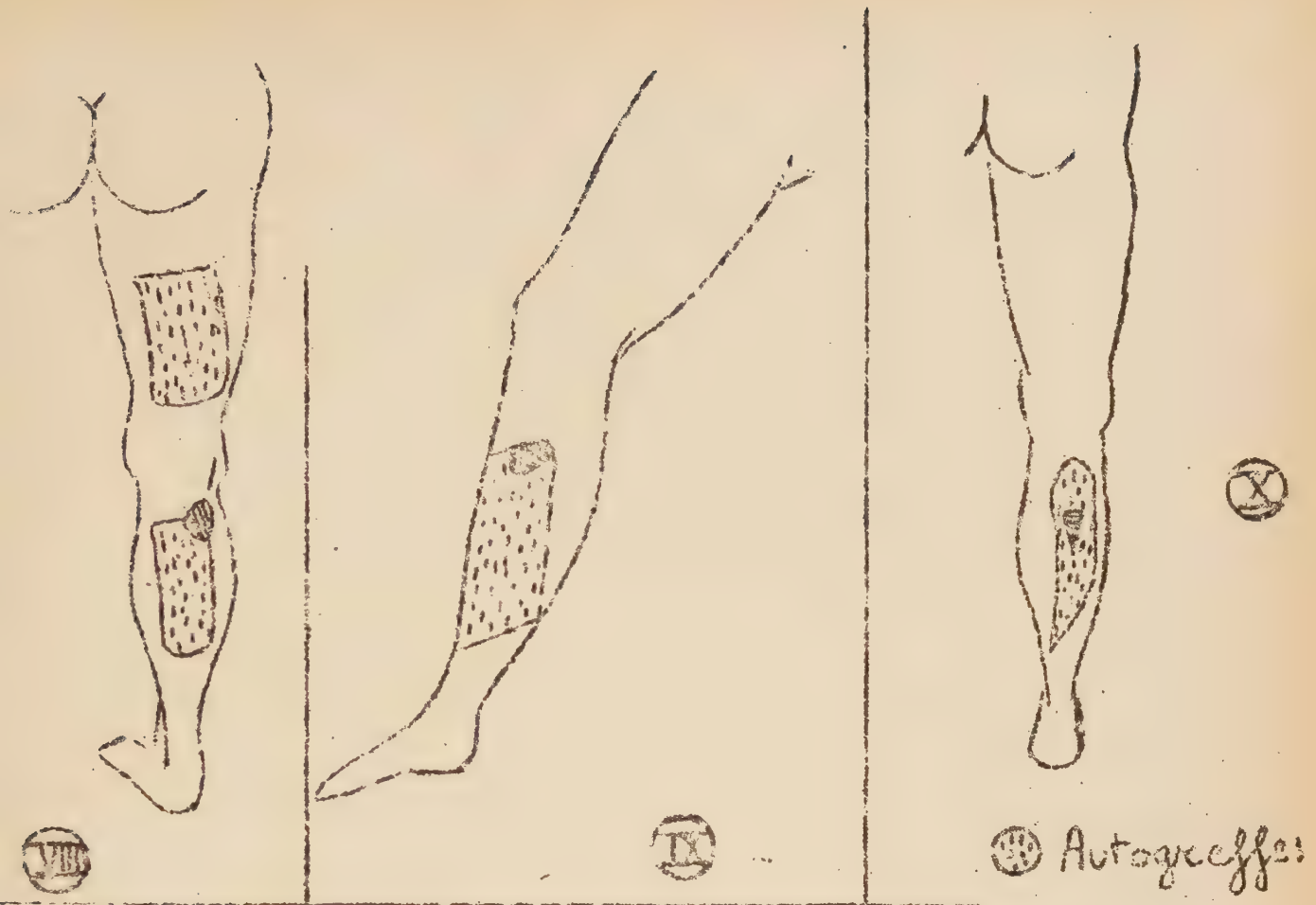
A

⊙ Autogreffes

⊙ Homogreffes

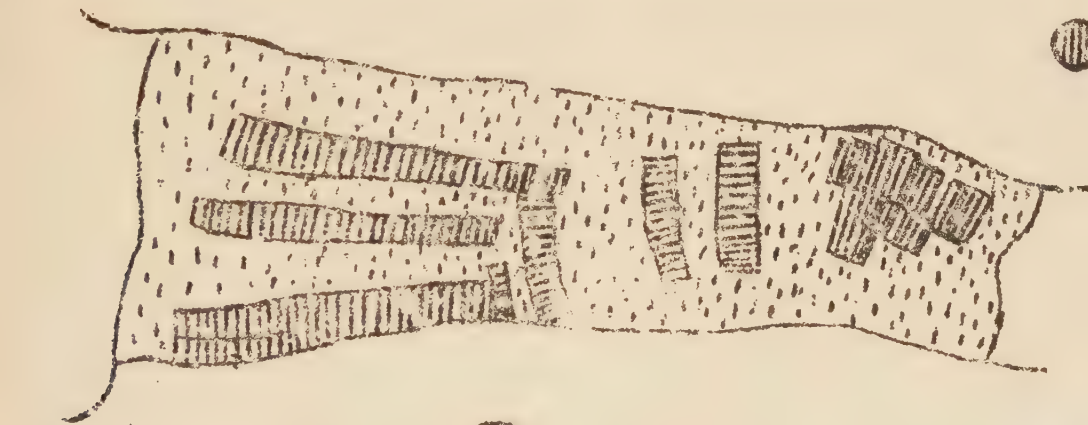


⑧

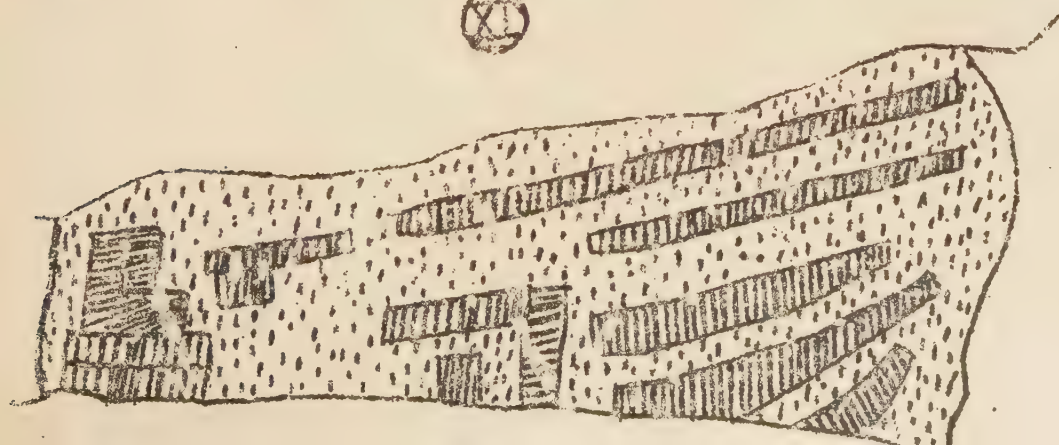


⊙ Autogegyes

⊙ Homogegyes

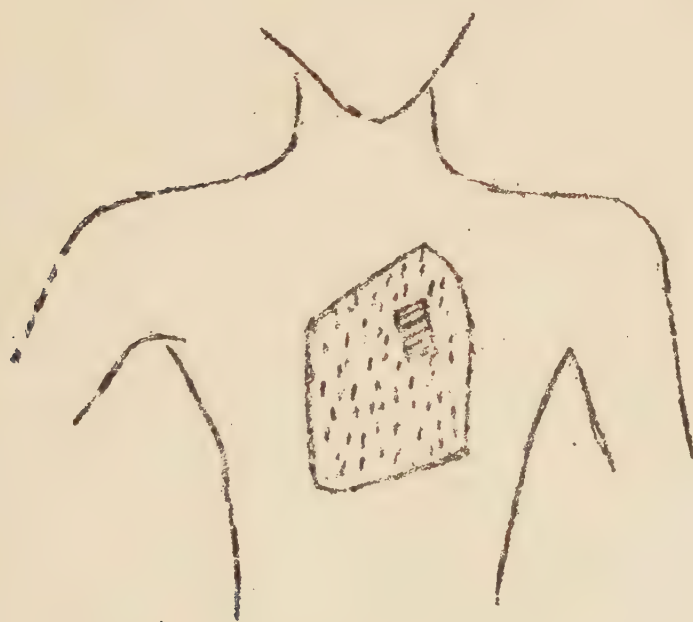


⊙





Autogreffes



Homogreffes



C O N C L U S I O N S

Les tentatives d'homogreffes de tissus ou d'organes ont jusqu'à présent .
été décevantes. Certes, dans certains cas exceptionnels des résultats ont-ils
pu être enregistrés, par exemple, chez les jumeaux homozygotes ou les individus
souffrant d'agammaglobulinémie congénitale mais il n'existe pas encore de procé-
dés permettant de surmonter la solide barrière des protections antigèniques.

Par des règles relativement simples, cet obstacle est cependant aujour-
d'hui franchi en ce qui concerne la transfusion sanguine ; dans le domaine des
greffes de cellules, de tissus ou d'organes, les problèmes sont infiniment plus
complexes mais nous connaissons actuellement de puissants moyens de "dés spécia-
lisation" qui ont rendu l'homogreffe courante chez les animaux de laboratoires en
agissant soit sur l'hôte, soit sur le greffon.

Nous avons rendu compte de quelques-unes de ces observations dont la pu-
blication est maintenant quotidienne portant sur l'action d'agents tels que les
hormones corticoïdes et les rayons X sur le receveur ou tels que la réfrigération
par l'azote liquide sur l'homotransplant. L'expérimentation sur ce sujet est en
plein essor et d'autant plus poussée qu'elle utilise beaucoup de procédés bien
connus des cancérologues.

A propos de la clinique humaine, et après quelques comptes-rendus biblio-
graphiques, nous avons présenté deux observations personnelles sur des homogreffes
d'ovaire et rapporté le début d'une expérimentation concernant les greffes de peau
chez les brûlés ; ce travail est encore très fragmentaire, mais nous espérons
qu'il constituera le début de recherches fructueuses.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Ch. DEBRAY

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- BROWN - ZAYDON Oct. 55
Skin bank for post-mortem homografts.
Surgery, Gynecology and Obstetrics (Chicago)
101 : 401 - 412
- 2.- GOOD R.A. VARGO R.L. Successful homografts of skin in child with agammaglobulinemia. J.A.M.A.
157 : 713
3. COX - FREDERICKS Août 56
Successful homografting between identical twins,
report of 2 cases. Plastic and reconstructive surgery. F. 141 - 5
- 4.- ANDERSON D. BILLINGHAM P.E. LAMPKIN G. MEDAWAR P.B. 1951
The use of skin grafting to distinguish between
monozygotic and dizygotic twins in cattle.
Heredity 5 : 379
- 5.- VARGO R.L. MAC LEAN. GOOD R.A. Sept. 55
Agammaglobulinemia : approach to homovital transplantation.
Annals of Surgery (Philadelphie) 142 : 334 - 345
- 6.- GOOD R.A. VARGO R.L. AUST 22 Mars 1957
Transplantation studies in patient with agammaglobulinemia.
Annals of the New-York Academy of Sciences
- 7.- PORTER 22 Mars 57 The démonstration of delayed type reactivity in
congenital agammaglobulinemia
Annals of the New-York Accademy of Sciences

- 8.- CONVERSE J.M. DUCHET 1947
Successful homologous skin grafting in a war
burn using an identical twin as donor
Plastic and Reconstructive Surgery (Baltimore)
2 : 342
- 9.- BISHOP Juil. 55 Case report of homografting of dizygotic twins
British Journal of Plastic Surgery 8 : 147 - 153
- 10.- SCHONE. Mai 1956 Greffe de peau et diagnostic des jumeaux
Bren's Beiträge zur Klinischen Chirurgie (Berlin)
p. 328 - 51
- 11.- MEDAWAR P.B. 1944 Behavior and fate of skin autografts in rabbits
Journal of Anatomy 78 : 176
- 12.- BILLINGHAM R.E. BRENT L. MEDAWAR P.B. Oct. 58
Extraction of antigens causing transplantation
immunity
Transplantation Bulletin p. 377 - 81
- 13.- TAYLOR A.C. LEHRFELD J.W. 1953
Determination of survival time of skin homografts
in the rat by observation of vascular changes in
the graft.
Plastic and Reconstructive Surgery. 12 : 423
- 14.- CONVERSE P.B. RAPAPORT F.T. 1956
The vascularization of skin autografts and homo-
grafts.
Annals of Surgery 143 : 306
- 15.- PEER L.A. BERNHARD W. WALKER Fev. 58
Full thickness skin exchanges between parents and
their children
The American Journal of Surgery 95 2 : 239 - 245
- 16.- PEER L.A. 1956 Long survival time of skin graft from mother to
male child.
Plastic and Reconstructive Surgery 18 : 169

- 17.- OWEN R.D. 1945 Immunologic and génetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins.
Science 102 : 400
- 18.- BILLINGHAM R.E. BRENT L. MEDAWAR P.B. 1953 - 1955
- Acquired tolerance of foreign cells
Nature (London) 172 : 603
- Acquired tolerance of tissue homografts
Annals of the New-York Accademy of Sciences 59 : 409
- 19.- WOODRUFF M.F.A. SIMPSON L.O. 1955
Induction of tolerance to skin homografts in rats by injection of cells from the prospective donor soon after birth
British Journal of Experimental Pathologie. 36 : 494
- 20.- WOODRUFF M.F.A. 1957
Can tolerance to homologous skin be induced in the human at birth ?
Transplantation Bulletin. 4 : 26
- 21.- PEER L.A. 1957
Behaviour of skin grafts interchanged between parent and infants.
Transplantation Bulletin. 4 : 109
- 22.- LIEBELT A.G. 1953
Lack of intrinsic incompatibility between tissues of different genetic origins.
Journal of the National Cancer Institute. 13 : 873-881
- 23.- LIEBELT A.G. Fev. 57
Host influence on homoplastic skin grafts in inbred mice.
Journal of the National Cancer Institute. Vol.18 N° 2
- 24.- PREHN R.T. MAIN J.M. Juil. 56
The influence of sex on isologous skin grafting in the mouse.
Journal of the National Cancer Institute
Vol. 17 N° 1 p. 35-36

- 25.- EICHWALD E.J. SILMSER C.R. (sous presse)
The genetics of skin grafting
Journal of the New-York Accademy of Sciences.
- 26.- MAIN J.M. PREHN R.T. Dec. 57
Fate of skin homografts in X irradiated mice treated
with homologous bone marrow.
Journal of the National Cancer Institute
Vol. 19 N° 6 p. 1053 - 64
- 27.- LINDSLEY D.L. ODELL T.T. TAUSCHE F.G. 1955
Implantation of fonctionnal erythropoietic elements
following total bodie irradiation.
Journal of the Society for Experimental Biologie and
Medecine. 90 : 512 - 515
- 28.- MERWIN R.M. CONGTON C.C. 1956
Presence of homologous cells in the marrow of mice pro-
tected from the effects of irradiation by homologous
marrow.
Fed. Prec. 15 : 129
- 29.- FORD C.E. HAMERTON J.L. BARNES D.W. LOUITIT J.F. 1957
Cytological indentification of radiation chimoeras
Nature (London) 177 : 452 - 454
- 30.- MAIN J.M. PREHN R.T. Fev. 55
Successful skin homografts after the administation
of high dosage X radiation and homologous bone marrow.
Journal of the National Cancer Institute 15 : 1023 - 29
- 31.- TRENTIN J.J. 1956 Mortality and skin transplantability in X-irradiated
mice receiving isologous, homologous and heterologous
bone marrow.
Proceedings of the Society for Experimental Biology
and Medecine. 93 : 98 - 100
- 32.- HARDIN C.A. WERDER A.A. 1954
The effect of total bodie irradiation on the survival
of homologous skin grafts in C.F.W. mice.
Plastic and Reconstructive Surgery 13 : 40 - 45

- 33.- TRENTIN J.J. 1956 Effects of X ray dose on mortality and skin transplantability in mice receiving F1 hybrid marrow.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medecine. 93 : 98 - 100
- 34.- BARETT M.K. DERINGER M.K. 1950
An induced adaptation in a transplantable tumor of mice.
Journal of the National Cancer Institute. 11 : 51 - 59
- 35.- ROGERS B.O. Mars 57
The genetics of skin homotransplantation in the human
Annals of the New-York Accademy of Sciences. Vol.64 -p.735
- 36.- EICHWALD E.J. SIIMSER C.R. WHEELER N. 1957
The generics of skin grafting.
Annals of the New-York accademy of Sciences.Vol.64 -p.741
- 37.- ZAALBERG B.O. VAN BEKHUM D.W. Janv. 59
Continued proliferation of transplanted rat lymphoid cells in X - irradiated mice.
Transplantation Bulletin Vol. 6 N° 1 p. 91 - 93
- 38.- KIEHN Sept. 56 Late treatment of burns by skin transplantation.
Postgraduate Medecine (Minneapolis) P. 232 - 6
- 39.- TRENTIN J.J. Oct. 57
Induced tolerance and homologous disease in X - irradiated mice protected with homologous marrow
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medecine. P, 139 - 44.
- 40.- SEWELL W.H. KOTH R.D. PATE J.W. BEDELL W.C. Mars 56
Review of experiments with freeze-dried grafts.
American Journal of Surgery (New-York) 91 : 358-361
- 41.- KAY G.D. Mars 57 Prolonged survival of a skin homograft in a patient with very extensive burns.
Annals of the New-York Accademy of Sciences p. 767

- 42.- WOODRUFF M.F.A. Mars 57
Post-partum induction of tolerance to homologous skin in rats.
Annals of the New-York Accademy of Sciences p. 792
- 43.- SCHINKEL P.G. FERGUSON K.A.
Skin transplantation in the foetal lamb.
Australian Journal of Biological Sciences 6 : 533
- 44.- PHILIPS F.S. HOPKIN F.H. FREEMAN M.L.H. Mars 47
Effect of tris (beta-chloroethyl) amine an antibody production in goats.
The Journal of Immunology p. 289
- 45.- HEKTON L. COOPER H.J. 1921
The effect of mustard gas - dichloroethylsulphid - on antibody formation.
J. Inf. Dis. 28 : 279
- 46.- ANDRESSEN R.H. MONROE M.D. HASS G.M. Fev. 52
The pattern of tissue reaction to autologous and homologous musculofacial transplants.
Journal of Experimental Medecine Vol. 95 N° 5
- 47.- PATE J. W. SAWYER P.N. 1958
Freeze dried aortic grafts
The American Journal of Surgery 86 : 3-13 et 653-658
- 48.- BROWN J.B. TRYER M.P. ZAYDON T.J. Avril 59
Skin Bank.
The American Journal of Surgery Vol. 97 N° 4 P. 418
- 49.- AXELROD A.E. FISHER B. FISHER E.R. LEE Y.C. WALSH P. 1958
Science 127 : 1388
- 50.- FISHER B. AXELROD A.E. FISHER E.R. LEE S.H. CALVANESE N. 1958
Surgery 44 : 149
- 51 : FISHER B. Avril 59
Skin homografts in pyridoxine deficient humans
Transplantation Bulletin Vol. 6 (23) N° 2 p.432-33

- 52.- LEVY C.M. Juin-Juillet 59
L'agammaglobulinémie de l'enfant.
La France médicale. N° 6 p. 241-249
- 53.- ALGIRE G.H. WEAVER J.M. PREHN R.T. Dec. 54
Growth of cells in vivo in diffusion chambers, survival
of homografts in immunized mice
Journal of the National Cancer Institute Vol. 15 N° 3
- 54.- ALGIRE G.H. WEAVER J.M. PREHN R.T. 1954
Growth of cells in vivo in diffusion chambers ; the role
of cells in the destruction of homografts in mice.
Proceedings of the American Association for Cancer
Research. 1 : 50
- 55.- HARMSEN W. KOLFF W.J. 1947
Cultivation of microorganisms with the aid of collophane
membranes.
Sciences. 105 : 582 - 583
- 56.- GROBSTEIN C. 1953
Morphogenetic interaction between embryonic mouse tissues
separated by a membrane filter.
Nature 172 : 868 - 871
- 57.- PREHN R.T. ALGIRE G.H. WEAVER J.M. 1954
The diffusion chamber technique applied to a study of the
nature of homograft resistance.
Journal of the National Cancer Institute 15 : 509-517
- 58.- MEDAWAR P.G. 1948
Immunity to homologous grafted skin ; the fate of skin
homografts transplanted to the brain, to the subcutane-
ous tissue and to the anterior chamber of the eye.
British Journal of Experimental Pathologie 29 : 58 - 69
- 59.- PREHN R.T. MAIN J.M. Août 54
Genetics of skin grafting
Journal of the National Cancer Institute Vol. 15 N°1
p. 191 - 194

- 60.- CANNON J.A. TERASAKI P.I. LONGMIRE W.P. Août 57
Current investigation in the homograft problem.
The American Journal of Surgery Vol.14 N°2 p. 303-312
- 61.- CANNON J.A. LONGMIRE W.P. 1952
Studies of successful skin homografts in chicken
Annals of Surgery 135 : 60
- 62.- BILLINGHAM R.E. LAMPKIN G.H. MEDAWAR P.B. WILLIAMS H.L. 1952
Tolerance to homografts, twin diagnostic and the free-
martin condition in cattle.
Heredity 6 : 201-212
- 63.- TRENTIN J.J. Fev. 59
Grafted marrow. Rejection mortality contrasted to homo-
logous disease in irradiated mice receiving homologous
bone marrow.
Journal of the National Cancer Institute - Vol.22 N° 2
p. 219 - 28
- 64.- ZIFF R.E. CHILES L. LILLER M. KATCHMANN B.J. Avril 59
Transplantable chloromyeloid leukemia in Sprague-Dawley
rats, following injection of actinum 227.
Journal of the National Cancer Institute - Vol.22 N° 4
p. 669 - 84
- 65.- BAKER GORDON HUFFER MILLER 1952
Experimental renal transplantation : effect of nitrogen
mustard, cortisone and splenectomy.
A.M.A. Archives of Surgery (Chicago) 65 : 702
- 66.- CONWAY STARK JOSLIN 1953
Observation on development of circulation in skin grafts:
effects of an anticoagulant (dicoumarol) on homologous
skin grafts.
Plastic and Reconstructive Surgery (Baltimore) 12 : 74
- 67.- KROHN P.L. 1953
The effect of cortisone on the survival of ovarian homo-
grafts.
Transplantation Bulletin 1 : 21

- 68.- SCOTHORNE 1956
The effect of cortisone acetate on the response of the regionallymph node to a skin homograft.
Journal of Anatomy 90 : 417 - 427
- 69.- WERDER A.A. HARDIN C.A. 1954
The effect of splenectomy on the survival rate of homologous skin grafts in CFW mice.
Surgery (Saint-Louis) 35 : N° 3 405-410
- 70.- SHAFFER 1956
Hormones sexuelles et greffes de peau
Archives für Klinische und Experimentelle Dermatologie (Berlin) 202 : 590 - 603
- 71.- CONWAY SEDAR STARK Dec. 54
Development of circulation in grafts ; effects of antihistaminics (histadyl, methapyrilène) on homologous grafts.
Plastic and Reconstructive Surgery 14 : 417 - 424
- 72.- KROHN P.L. Dec. 54
Effect of cortisone (adrenocortical preparation) on second set homografts in rabbits.
British Journal of Experimental Pathologie (London) 35 : 539-44
- 73.- KIRSCHBAUM Mai 55
Banque de peau : organisation technique d'application
Standford Medical Bulletin 106 : 575 - 579
- 74.- SANCHIS OLMOS Janv. 55
Usage en chirurgie orthopédique de peau conservée dans du merthiolate (composé mercuriel).
Acta. Ortop. et Traumatol. Iber. 3 : 1 - 11
- 75.- PFEFFER ROGERS Juin 55
Possible role of blood group antigens in behaviour of homografts ; preliminary report.
Plastic and Reconstructive Surgery 15 : 458 - 477

- 76.- CRISPOUX 5 Nov. 55
Greffe de peau et hydrocortisone (préparation adreno-corticale)
Presse Médicale 63 : 1503
- 77.- WHITE Juil. 57
Methods for increasing the yeald of donor skin
Plastic and Reconstructive Surgery p. 29-31
- 78.- SCOTHORNE Juil. 56
The effect of cortisone acetate on the response of the regional
lymph node to a skin homograft.
Journal of Anatomy p. 417 - 27
- 79.- CASTERMANS 10 Sept. 56
Augmentation de la tolérance à l'homogreffe de peau par injection de pulpe splénique chez la souris.
Comptes-rendus de la Société de Biologie et de ses filiales
105 (4) : 808 - 811
- 80.- ZOTIKOF Juillet 56
Modifications des propriétés immunologiques du sérum de lapin
à la suite d'une homogreffe de peau.
Biulleten Eksperimental Nor Biol. 1, Meditsiny (Moscou) p.58-60
- 81.- KROHN P.L. Oct. 56
The effect of preoperative treatment with ACTH on the reaction to skin homografts in rabbits.
Immunology (Oxford) p. 204 - 8
- 82.- WOODRUFF M.F.A. LLaurado Oct. 56
The effect of systematic administration of fluoro, chlorocortisol and prednisone and local application of fluoro-cortisol on skin homografts in rabbits.
Plastic and Reconstructive Surgery p. 251 - 259
- 83.- POOK 20 Oct. 56
Traitement des brûlures par la cortisone en pédiâtrie, destin des homogreffes de peau.
Zentralblatt für Chirurgie (Leipzig) p. 2200 - 2206

- 84.- BILLINGHAM R.E. BRENT L. Dec. 56
Further attempt to transfer transplantation immunity by
means of serum
British Journal of Experimental Pathologie p. 566 - 569
- 85.- MASSE MAGIMEL Oct. 56
Evolution des homotransplants cutanés successifs d'un même
donneur à un même receveur.
Bordeaux Chirurgical p. 240 - 241
- 86.- TISSUE HOMOTRANSPLANTATION CONFERENCE 22 Mars 1957
Annals of the New-York Accademy of Sciences P. 733-1073
- 87.- COHN 22 Mars 1957
The problems of specific inhibition of antibody synthesis
in adult animals by immunisation of embryos (cf.ref.86)
- 88.- KALISS 22 Mars 1957
The survival of homografts in mice pre-treated with antisera
to mouse tissue (cf. Ref. 86)
- 89.- VOISIN HAUER 22 Mars 1957
Studies on the role of antibodies in the failure of homo-
grafts. (cf. Ref. 86).
- 90.- SAUERBRUCH 16 Janv. 57
Homogreffes libres de peau chez de jeunes rats avec implan-
tation simultanée de placenta frais.
Zentralblatt für Chirurgie (Leipzig) Vol.7 p. 286 - 95
- 91.- COUCH MURRAY DAMMIN THOMAS 1957
The fate of the skin homograft in the chronically uremic
patient
Surgical forum (Atlantic City) Vol. 7 p. 626 - 30
- 92.- KOPROWSKI H. 22 Mars 1957
Introduction de la Conférence sur l'homogreffe (cf. Ref.86)
- 93.- STURGIS SH. CASTELLANOS M. Nov. 58
Ovarian homografts in the primate, experience with milli-
pore filter chambers.
American Journal of Obstetrics and Gynecology Vol.76 N° 5
p. 1132 - 47

- 94.- OLLINO FONTANA Mars 57
Traitement des homogreffes de peau par les ultra-sons ;
recherches expérimentales.
Archivio per la Scienze Mediche (Turin) p. 220-227
- 95.- VISETTI Avril 57
Effet de l'héparine sur la survie des greffes de peau,
Minerva Dermatologica (Turin) p. 116 - 119
- 96.- TOOLAN Juil. 57
Continued growth of various embryo homografts in corti-
sone treated adults, and a young embryo skin in non-
treated hosts.
Transplantation Bulletin p. 107-108
- 97.- MARINO BENAÏM Fev. 58
Experimental skin homografts ; effect of homohémothéra-
pie on their survival time.
American Journal of Surgery p. 267 - 73
- 98.- GALLI GALMARINI PETRELLA Oct. Dec. 57
Effets de vaso-dilatation sur les greffes cutanées
obtenus par l'acide adénosine-triphosphorique.
Biologica Latina p. 713 - 727
- 99.- GALLI GALMARINI PETRELLA BOSELLI Oct. Dec. 57
Effets de l'hormone somatropé (STH) sur la prise des
greffes cutanées.
Biologica Latina p. 713 - 727
- 100.- PARIENTE 1957
Preliminary observations on the behaviour of homologous
dermo-epidermal grafts preserved by lyophilisation.
Annali Italiani di Chirurgia (Bologne) 34 -6- 413-20
- 101.- JONSON Oct. 57
Subcutane ous transplantation of epithelial tissues of
fetuses or young animals ; pretreatment of grafts
with trypan blue.
Transplantation Bulletin p. 150-152

- 102.- GASIC HOECHER PIZZARO BAYDAK Oct. 57
Abrogation of adoptive immunity to a leukemic homograft
by treatment of the donor with cortisone.
Transplantation Bulletin p. 150 - 152
- 103.- SACHS HELLER Mars 58
The sex-linked histo-compatibility antigens
Journal of the National Cancer Institute p. 555 - 561
- 104.- BERNSTEIN SILVERS SILVERS Mars 58
An attempt to demonstrate a Y-linked histo-compatibility
gene in the house-mouse
Journal of the National Cancer Institute
- 105.- MAC DOWELL 16 Janv. 58
Homogreffes de peau prélevée sur le cadavre et conservée
dans une banque de peau.
Semana Medica p. 87 - 91
- 106.- PISKOSZ WIERBICKI WOJECIECHOWSKI Janv. Mars 58
Les effets du largactif et du phénergan sur la prise des
homogreffes de peau chez le rat.
Pathologia Polska (Varsovie) p. 15-20
- 107.- SZABO SZLIGAYL BAKO 1957
Auto et homogreffes de peau conservée par lyophilisation
absorbante
Therapia Hungaria (Budapest) Vol. 5 p. 61 - 70
- 108.- KROHN P.L. Juil. 58
The effects of sex on skin grafts within inbred strain of
mice.
Transplantation Bulletin p. 126 - 128
- 109.- VENTURA MARINUCCI 1958
Effets du placenta frais implanté dans les tissus sous-
cutanés et en péritoine libre sur les homogreffes de peau
chez le cobaye et le lapin.
Annali Italiani di Chirurgia (Bologne) 35 (1) : 30 - 6

- 110.- HAMER J.D. KROHN P.L. Janv. 58
The influence of ACTH and cortisol upon skin homografts
in the rat.
Journal of Endocrinology (London) 18 (1)
- 111.- DOGO G. FEROLLA S. Dec. 58
Conservation des tissus humains soumis à un refroidisse-
ment rapide et homogreffés.
Minervia Dermatologica (Turin) 33 (12)
- 112.- J. DAUSSET
Immuno-hématologie biologique et clinique
Editions E.M.F.
- 113.- J.H. VON BOLHUIS 1950
Le rôle du placenta et d'autres organes dans la maladie
hemolytique du nouveau-né causée par l'antagonisme Rh.
Revue d'hématologie 5. 482-488.
- 114.- JORDAL K. LYNDRUP S. 1952
The distribution of C.D. and Lea in 1000 mother-child
combinations.
Acta Path. et Microbiol. Scand. 31 476-80

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
GENERALITES	1
LES HOMOGREFFES QUI PRENNENT SPONTANEMENT	7
- L'hôte est réceptif et en bonne santé	7
- L'hôte est congénitalement incapable de refuser la greffe	8
- L'hôte est accidentellement incapable de refuser la greffe	9
ETUDES HISTO-CYTOLOGIQUES DU GREFFON ET DE L'HOTE -	
MECANISME DU REJET DES GREFFES	11
CHOIX ET TRAITEMENT DE L'HOTE	
- Homogreffes entre individus ayant un degré proche de parenté génétique	17
- Influence de l'hôte	18
- Influence du sexe	20
- Induction de la tolérance chez le jeune et l'embryon	21
- Induction de la tolérance par l'irradiation X et les injections de moelle osseuse	23
- Autres moyens d'induction de la tolérance	29
CHOIX ET TRAITEMENT DU GREFFON	
- Greffons jeunes ou embryonnaires	32
- Isolement mécanique du greffon	33
- Traitement par le froid	37
OBSERVATIONS PERSONNELLES	
- Homogreffe d'ovaire	40
- Homogreffe de peau	47
POSSIBILITES DE TRAVAUX ULTERIEURS	54
BIBLIOGRAPHIE	I à XIV



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Téléphone : ODéon 58-90